This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

ANKÜNDIGUNG.

Die „Tierische Immunität“ soll einerseits Nichtfachleuten, andererseits aber auch Studierenden der Medizin und solchen Ärzten, die sich noch nicht eingehender mit diesem jungen Forschungsgebiet befaßt haben, eine Einführung in die gesamte Immunitätswissenschaft und einen Überblick über deren gegenwärtigen Stand bieten. Dabei ist besonders darauf Rücksicht genommen, in kurzen Abschnitten und vom Einfacheren zum schwieriger Verständlichen fortschreitend das Aneignen des sehr mannigfaltigen Stoffes zu erleichtern; außerdem auch darauf, die gesicherten Beobachtungen und die Hypothesen, die zum Verständnis doch unentbehrlich sind, unterscheiden zu lehren und die letzteren gegeneinander abzuwägen. Von den Beobachtungen ist vor allem das Grundlegende, sowie theoretisch Wichtige ausgewählt worden; Einzelheiten, die nur für die praktische Anwendung in diagnostischer oder therapeutischer Hinsicht wesentlich sind, sind nicht berücksichtigt. Ein kurzer Wegweiser in die Literatur zeigt demjenigen, der tiefer eindringen will, die Wege dazu an.

Braunschweig, im Dezember 1913.

Friedr. Vieweg & Sohn.

THE U[redacted]CHIGAN LIBRARIES

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

DIE WISSENSCHAFT Sammlung von Einzeldarstellungen aus den Gebieten der Naturwissenschaft und der Technik.

Bis jetzt sind erschienen:

1. Band: **Untersuchungen über die radioaktiven Substanzen** von **Mme. S. Curie.** Übersetzt und mit Literaturergänzungen versehen von **W. Kaufmann.** Dritte Auflage. Mit 14 Abbild. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,80.
2. Band: **Die Kathodenstrahlen** von Prof. Dr. **G. C. Schmidt.** Zweite verbesserte u. verm. Auflage. Mit 50 Abbild. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,60.
3. Band: **Elektrizität und Materie** von Prof. Dr. **J. J. Thomson.** Autorisierte Übersetzung von **G. Siebert.** Zweite verbesserte Auflage. Mit 21 Abbildungen. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,60.
4. Band: **Die physikalischen Eigenschaften der Seen** von Dr. **Otto Freiherr von und zu Aufsess.** Mit 36 Abbild. Preis ℳ 3,—, geb. ℳ 3,60.
5. Band: **Die Entwickelung der elektrischen Messungen** von Dr. **O. Frölich.** Mit 124 Abbild. Preis ℳ 6,—, geb. ℳ 6,80.
6. Band: **Elektromagnetische Schwingungen und Wellen** von Prof. Dr. **Josef Ritter v. Geitler.** Mit 86 Abbild. Preis ℳ 4,50, geb. ℳ 5,20.
7. Band: **Die neuere Entwickelung der Kristallographie** von Prof. Dr. **H. Baumhauer.** Mit 46 Abbild. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,60.
8. Band: **Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie** von Prof. Dr. **A. Werner.** Dritte durchgesehene und vermehrte Auflage. 1913. Preis ℳ 11,—, geb. ℳ 12,—.
9. Band: **Die tierischen Gifte** von Dr. **Edwin S. Faust.** Preis ℳ 6,—, geb. ℳ 6,80.
10. Band: **Die psychischen Maßmethoden** von Dr. **G. F. Lipps.** Mit 6 Abbild. Preis ℳ 3,50, geb. ℳ 4,10.
11. Band: **Der Bau des Fixsternsystems** von Prof. Dr. **Hermann Kobold.** Mit 19 Abbild. und 3 Tafeln. Preis ℳ 6,50, geb. ℳ 7,30.
12. Band: **Die Fortschritte der kinetischen Gastheorie** von Prof. Dr. **G. Jäger.** Mit 8 Abbild. Preis ℳ 3,50, geb. ℳ 4,10.
13. Band: **Petrogenesis** von Prof. Dr. **C. Doelter.** Mit 1 Lichtdrucktafel und 5 Abbild. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 7,80.
14. Band: **Die Grundlagen der Farbenphotographie** von Dr. **B. Donath.** Mit 35 Abbild. u. 1 farb. Ausschlagtafel. Preis ℳ 5,—, geb. ℳ 5,80.
15. Band: **Höhlenkunde** mit Berücksichtigung d. Karstphänomene von Dr. phil. **Walther von Knebel.** Mit 42 Abbild. Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,30.
16. Band: **Die Eiszeit** von Prof. Dr. **F. E. Geinitz.** Mit 25 Abbild., 3 farbigen Tafeln und einer Tabelle. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 7,80.
17. Band: **Die Anwendung der Interferenzen** in der Spektroskopie u. Metrologie von Dr. **E. Gehrcke.** Mit 73 Abbild. Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,20.
18. Band: **Kinematik organischer Gelenke** von Prof. Dr. **Otto Fischer.** Mit 77 Abbild. Preis ℳ 8,—, geb. ℳ 9,—.
19. Band: **Franz Neumann und sein Wirken als Forscher und Lehrer** von Prof. Dr. **A. Wangerin.** Mit einer Textfigur und einem Bildnis Neumanns in Heliogravüre. Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,20.

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

Die Wissenschaft

Sammlung von Einzeldarstellungen aus den Gebieten der Naturwissenschaft und der Technik.

20. Band: **Die Zustandsgleichung der Gase u. Flüssigkeiten u. die Kontinuitätstheorie** v. Prof. Dr. **J. P. Kuenen.** Mit 9 Abb. Preis ℳ 6,50, geb. ℳ 7,10.

21. Band: **Radioaktive Umwandlungen** von Prof. **E. Rutherford.** Übersetzt von **M. Levin.** Mit 53 Abbild. Preis ℳ 8,—, geb. ℳ 8,60.

22. Band: **Kant und die Naturwissenschaft** von Prof. Dr. **Edm. König.** Preis geh. ℳ 6,—, geb. ℳ 7,—.

23. Band: **Synthetisch-organische Chemie d. Neuzeit** von Prof. Dr. **Jul. Schmidt.** Preis ℳ 5,50, geb. ℳ 6,20.

24. Band: **Die chemische Affinität und ihre Messung** von Dr. **Otto Sackur.** Mit 5 Abbildungen im Text. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,80.

25. Band: **Die Korpuskulartheorie der Materie** von Prof. Dr. **J. J. Thomson.** Deutsch von G. Siebert. Mit 29 Abbild. Preis ℳ 5,—, geb. ℳ 5,80.

26. Band: **Die Bindung des atmosphärischen Stickstoffs in Natur und Technik** von Dr. **P. Vageler.** Mit 16 Abbildungen im Text und auf 5 Tafeln. Preis ℳ 4,50, geb. ℳ 5,20.

27. Band: **Die Schwerebestimmung an der Erdoberfläche** von Prof. Dr. **Joh. Bapt. Messerschmitt.** Mit 25 Abbildungen. Preis ℳ 5,—, geb. ℳ 5,80.

28. Band: **Die Kraftfelder** von Prof. Dr. **V. Bjerknes.** Mit 29 Abbildungen. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 7,80.

29. Band: **Physiologie der Stimme und Sprache** von Prof. Dr. **Hermann Gutzmann.** Mit 92 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln, zum Teil in Farbendruck. Preis geh. ℳ 8,—, geb. ℳ. 9,—.

30. Band: **Die atmosphärische Elektrizität.** Methoden und Ergebnisse der modernen luftelektrischen Forschung von Prof. **H. Mache** und Prof. **E. v. Schweidler.** Mit 20 Abbildungen. Preis ℳ 6,—, geb. ℳ 6,80.

31. Band: **Das Klimaproblem der geologischen Vergangenheit und historischen Gegenwart** von Dr. **Wilh. R. Eckardt.** Mit 18 Abbildungen und 4 Karten. Preis ℳ 6,50, geb. ℳ 7,10.

32. Band: **Lichtbiologie.** Die experimentellen Grundlagen der modernen Lichtbehandlung, zusammengestellt von Dr. **Albert Jesionek,** Professor an der Universität Gießen. 1910. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,80.

33. Band: **Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Legierungen.** Von Prof. Dr. **Bernh. Dessau.** Mit 82 Abbild. Preis ℳ 7,—, geb. ℳ 8,—.

34. Band: **Die elektrische Fernübertragung von Bildern.** Von Dr. **Rob. Pohl.** Mit 25 Abbildungen. Preis ℳ 1,80, geb. ℳ 2,50.

35. Band: **Die elektrischen Erscheinungen in metallischen Leitern.** (Leitung, Thermoelektrizität, Galvanomagnetische Effekte, Optik). Von Professor Dr. **K. Baedeker.** Mit 25 Abbildungen. Preis ℳ 4,—, geb. ℳ 4,80.

36. Band: **Grundlagen der praktischen Metronomie.** Von Prof. Dr. **K. Scheel.** Mit 39 Abbildungen. 1911. Preis ℳ 5,20, geb. ℳ 6,—.

DIE WISSENSCHAFT

SAMMLUNG VON EINZELDARSTELLUNGEN AUS DEN GEBIETEN DER NATURWISSENSCHAFT UND DER TECHNIK

BAND 53

WERNER ROSENTHAL

TIERISCHE IMMUNITÄT

MIT EINER ABBILDUNG IM TEXT

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDR. VIEWEG & SOHN

1914

TIERISCHE IMMUNITÄT

VON

DR. WERNER ROSENTHAL

PRIVATDOZENT IN GÖTTINGEN, PROFESSOR

MIT EINER ABBILDUNG IM TEXT

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDR. VIEWEG & SOHN

1914

QR
182
.R82

Alle Rechte,
namentlich dasjenige der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright, 1914, by Friedr. Vieweg & Sohn,
Braunschweig, Germany.

Gen Lib
Contin
Harr
9-21-66
569964-012

Vorwort.

Die Aufforderung, für die Sammlung der „Wissenschaft“ die Immunitätslehre zu bearbeiten, bestimmte mich, die Vorlesungen, die ich zur Einführung in dieses Forschungsgebiet zuerst vor sieben Jahren in Göttingen gehalten habe, niederzuschreiben: Diese Aufgabe erwies sich aber bei dem ständigen Fluß und der raschen Mehrung unseres Wissens viel schwieriger, als ich erwartet hatte. So konnte ich erst nach mehrfacher Umarbeitung des ursprünglichen Planes die eingegangene Verpflichtung erfüllen.

Die Monographien der „Wissenschaft“ haben meines Erachtens die Aufgabe, einzelne Wissensgebiete so darzustellen, daß auch Nichtfachmänner, insbesondere Arbeiter in anderen Forschungskreisen, daraus mit leichter Mühe eine Orientierung über das betreffende Gebiet erwerben können, die ihnen entweder so viel bietet, wie sie für ihre Zwecke brauchen, oder ihnen als ein Wegweiser dient zu den Quellen, aus denen sie weitere Aufklärung über ihre besonderen Interessen schöpfen können. Aus diesem Grunde habe ich mich bemüht, die Darstellung auch für Nichtmediziner verständlich zu machen und manche Einzelheiten einzuflechten, die dem ärztlichen Leser vertraut sind. Ich hoffe diese aber doch kurz genug gehalten zu haben, daß sie auch den Mediziner nicht allzusehr aufhalten und das Buch gleichwohl

dem Studierenden und dem Arzte als geeigneten Führer erscheinen lassen. Außerdem habe ich nur allgemeine naturwissenschaftliche Kenntnisse vorausgesetzt, wie sie wohl jeder Angehörige einer naturwissenschaftlichen Sonderdisziplin besitzt und vielleicht jeder Gebildete besitzen sollte[1]).

Lehrbücher und Abrisse über die Immunitätswissenschaft gibt es schon eine ganze Anzahl, und darunter vortreffliche, denen ich selber bei der Ausarbeitung meiner Vorlesung zu großem Dank verpflichtet worden bin. Aber sie wenden sich doch meist an Ärzte und Medizinstudierende, oder behandeln das Gebiet von einem besonderen praktischen Gesichtspunkt aus, z. B. dem des gerichtlichen Chemikers, so daß ich die Bearbeitung für die „Wissenschaft" in dem dargelegten Sinn für wünschenswert halten durfte. Diese war aber besonders dadurch schwierig, daß unsere Vorstellungen und Kenntnisse hier in so rascher, zeitweise überstürzter Entwickelung sind; zum Verständnis der vielen Einzeltatsachen sind theoretische Grundanschauungen unentbehrlich, aber diese Theorien sind alle noch sehr problematisch. So paßt hier noch mehr wie in anderen Forschungsgebieten das Bild, daß der Bau unserer tatsächlichen Kenntnisse völlig umgeben und für manche flüchtige Beobachter vielleicht versteckt ist durch ein Gerüst von Hypothesen, an dem fortdauernd verändert, hier abgetragen und dort aufgebaut wird und das daher rasch wechselnde Ansichten darbietet. Das setzt die einführende Darstellung der Gefahr aus, entweder durch die möglichst nüchterne

[1]) Im Sachregister sind die Seiten besonders hervorgehoben, auf denen die betreffenden Begriffe definiert oder Verfahren und ähnliches beschrieben sind. Einige im Text als bekannt vorausgesetzte Bezeichnungen sind dort kurz erläutert.

Aneinanderreihung des wirklich Beobachteten den Leser zu ermüden und abzuschrecken, oder durch die systematische Darstellung auf Grund einer Theorie ihm einen fertigen und planvollen Bau vorzutäuschen, der nur in der Phantasie existiert. Um beiden Gefahren möglichst aus dem Wege zu gehen, habe ich bald eine mehr historische, bald eine theoretische Darstellung gewählt, habe einzelne Gebiete an zwei Stellen, erst oberflächlicher und dann ausführlicher, behandelt, und habe sowohl die wichtigsten Theorien wie auch ihre Kritik zu geben versucht. Meine Absicht dabei war, die Darstellung sowohl leicht lesbar wie objektiv richtig zu machen.

Eine andere Schwierigkeit war die Behandlung der Literatur. Ich glaubte in einem solchen Einführungsbuch von eigentlichen Literaturhinweisen ganz absehen zu sollen, um so mehr, weil sie hier bei einiger Vollständigkeit sehr viel Raum einnehmen müßten, und weil es andererseits ganz vortreffliche und bis in die letzte Zeit fortgeführte Literaturzusammenstellungen für unser Gebiet gibt; wo diese zu finden sind, habe ich deshalb in einem kleinen Nachwort angegeben. Bei dem Fortfall literarischer Anmerkungen aber erwies sich die Entscheidung desto schwieriger, welche Autornamen zu nennen seien. Nicht für diejenigen Entdeckungen und theoretischen Grundlagen unserer Wissenschaft, die wir heute schon aus genügender zeitlicher Entfernung werten können, die also etwa vor 1900 fallen. Hier leuchten meines Erachtens einige Namen vor allem hervor, die ich deshalb auch sehr oft angeführt habe, um sie dem Neuling einzuprägen: Pasteur, Koch, Metschnikoff, Buchner, Behring, Ehrlich, Bordet, R. Pfeiffer und Wright. Je mehr wir uns aber den aktuellen Streitfragen nähern, desto

unsicherer wird die Entscheidung, welche Namen wichtig genug sind. Alle Autoren zu nennen, die eine neue Tatsache gefunden oder eine wichtigere Hypothese aufgestellt haben, wäre wohl das Gerechteste; aber es hätte meines Erachtens den Fluß der Darstellung zu sehr unterbrochen und das Gedächtnis des Lesers, für den doch der Fortschritt unserer Erkenntnis wichtiger ist als die Namen ihrer Förderer, zu sehr belastet und verwirrt. Ich bin mir aber wohl bewußt, hierin und vielleicht auch in der Aufführung der neuesten Beobachtungen und Hypothesen, recht subjektiv und deshalb gewiß nach der Meinung mancher Fachgenossen willkürlich verfahren zu sein. Ich bitte Fehler in dieser Hinsicht mit der Schwierigkeit der Aufgabe entschuldigen zu wollen.

Erlangen, Oktober 1913.

Werner Rosenthal.

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
I.	Grundbegriffe der Immunitätslehre	1
II.	Immunität und Resistenz; Faktoren der Resistenz	7
III.	Bakteriengifte und natürliche Unempfindlichkeit gegen Gifte	18
IV.	Toxin und Antitoxin. Seitenkettentheorie	26
V.	Wesen und Bedingungen der Bakterienagglutination	37
VI.	Die quantitativen Verhältnisse bei der Bindung und bei der Bildung der Agglutinine	51
VII.	Präzipitation und Präzipitine	62
VIII.	Bakteriolyse und Hämolyse	72
IX.	Verschiedenartige Hämolysine; die Schlangengifte und ihre hämolytische Wirkung	88
X.	Die quantitativen Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement	98
XI.	Spezifische und unspezifische Absorption des Komplements und ihre Anwendung als diagnostisches Hilfsmittel	109
XII.	Zytotoxine im allgemeinen; toxische Wirkung von Immunseren und normalem Blut. Peptolytische Immunstoffe und Schutzfermente	123
XIII.	Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, Allergie	129
XIV.	Anaphylaxie II	136
XV.	Anaphylaxie III	142
XVI.	Anaphylaxie und allgemeine Pathogenese. Diagnostische Verwertung der Allergie (Tuberkulin)	149
XVII.	Die Beförderung der Phagozytose durch gelöste Bestandteile des Serums	156
XVIII.	Die Bedeutung der Phagozytose, der Phagozyten und ihrer Enzyme	170
XIX.	Die Variabilität und die Abwehrmittel der Bakterien. Virulenzbegriff und Aggressintheorie	176
XX.	Wesen der Aggressivität	185

Seite

XXI. Wechselwirkungen zwischen Wirt und Parasiten 191
XXII. Bedeutung und Eintritt der Immunität im Verlauf von Krankheiten 199
XXIII. Herkunft der Immunstoffe. Gewebsimmunität 206
XXIV. Die aktive Immunisierung zu Schutzzwecken 212
XXV. Aktive Immunisierung zu Heilzwecken 222
XXVI. Passive Immunität. Antiinfektiöse Heilsera 229
XXVII. Antitoxische Heilseren I 240
XXVIII. Antitoxische Heilseren II 251
XXIX. Die quantitativen Beziehungen und das Wesen der Antitoxin-Toxinreaktion 259
XXX. Antifermente. Rückblick und Übersicht über die Faktoren und die Formen der Immunität 273
XXXI. Methoden der Immunitätsforschung 283

Literaturübersicht 291
Fehlerberichtigung 292
Autorenregister 293
Sachregister 295

I. Grundbegriffe der Immunitätslehre.

Wenn wir den Umfang des hier zu behandelnden Stoffes umgrenzen wollen, so müssen wir uns zunächst darüber klar werden, was man unter der *Immunität* eines Organismus versteht. Im eigentlichen und engeren Sinne den Zustand, daß er sich nicht empfänglich erweist für eine Krankheit, der andere Organismen der gleichen Art (oder einer nahe verwandten) unter äußerlich gleichen Bedingungen unterworfen sind, und zwar handelt es sich, wenn man das Gebiet am schärfsten umgrenzt, fast immer um Infektionskrankheiten, also Krankheiten, die durch das Eindringen kleiner Parasiten in den Organismus hervorgerufen werden, daneben aber auch um einige Arten von Vergiftungen, bei denen fertige Giftstoffe in den Körper hineingelangen.

Sucht man den Zustand der Immunität, durch den also z. B. ein Mensch gegen die Erkrankung an Pocken, oder an Malaria, oder an Typhus geschützt erscheint, während seine Lebensgenossen in der Mehrzahl von der Krankheit ergriffen werden, oder der sich in der regelwidrig schwachen Wirkung eines Giftschlangenbisses äußert, näher zu erforschen, so wird man zunächst auf eine Fülle von analogen oder ähnlichen Erscheinungen geführt, während sich der einzelne der eben genannten Fälle als recht kompliziert und augenscheinlich nicht mit wenigen Begriffen erklärbar erweist. Dadurch wird diese scharfe Definition des Begriffes „Immunität" verwischt, und die Untersuchung dehnt sich aus auf die verschiedene, wechselnde Empfindlichkeit von Organismen der gleichen Gattung oder doch verwandten Baues gegen mannigfache Schädigungen, vor allem Vergiftungen jeder Art, aber auch gegenüber den weiteren Folgen von Verletzungen, von starken Abkühlungen und ähnlichem.

Hier kann sich nun im Einzelfall die Frage erheben, wieso wir überhaupt von einer Schädlichkeit sprechen dürfen, die ein-

gewirkt hat, gegen die das Individuum aber *unempfänglich, immun* sei, da wir eben doch keinerlei schädliche Folgen der Einwirkung beobachten. In Wirklichkeit beruhen hier unsere Vorstellungen immer auf Analogieschlüssen, indem wir die erfahrungsgemäße Schädigung anderer, mehr oder weniger nahe verwandter Organismen durch die gleichen Einwirkungen als die Regel ansehen. So sagen wir, daß gewisse Tierarten immun gegenüber bestimmten Giften seien; z. B. viele Vogelarten können giftige Beeren verzehren, die für die meisten Säugetiere sehr gefährlich sind. Der Igel wird ohne Schaden von Giftschlangen gebissen; gegen das Gift der Tetanusbazillen, das fürchterlichste, d. h. in der kleinsten Dose wirksame Gift, das wir kennen, zeigen einzelne Tiere aus verschiedenen Klassen, nämlich das Huhn, die Schildkröte, der Frosch, eine vollkommene oder doch sehr große Toleranz; wir werden später sehen, daß es sich hierbei um drei ganz verschiedene Fälle handelt, von denen jeder seine besondere Erklärung erfordert, obgleich sie doch dasselbe Gift betreffen.

In den eben genannten Beispielen handelt es sich um angeborene Unempfindlichkeit, die den ganzen Tiergattungen eigentümlich ist, um *angeborene, natürliche Immunität.* Andererseits aber kennen wir eine Unempfindlichkeit gegen Gifte und gegen andere Schädigungen, die das Einzelindividuum allmählich, durch Gewöhnung erwerben kann. Diese durch Gewöhnung, durch Einübung von Abwehrmitteln erworbene Unempfindlichkeit ist immer nur eine graduelle, sie versagt z. B. gegenüber besonders großen Giftdosen, an die das Individuum eben nicht gewöhnt ist und an die es meist auch nicht gewöhnt werden kann.

Ganz anders aber verhält sich die Immunität gegen bestimmte Infektionskrankheiten, wie sie durch Überstehen der betreffenden Krankheit erworben wird. Hier ist während der Genesung, also unmittelbar nachdem das Individuum sich als besonders schwach und hinfällig gegenüber der Krankheitsursache erwiesen hat, eine völlige Umstimmung des Organismus eingetreten, durch die er nun (zuweilen, wie z. B. in der Regel bei den Pocken, den Masern, dem Scharlach, für sein ganzes künftiges Leben) so vollkommen immun geworden ist, daß auch die größte Steigerung der Infektionsgelegenheit ihn nicht wieder erkranken läßt. Dieser selbe Zustand der *erworbenen spezifischen* (nämlich nur auf die eine Krankheitsform beschränkten) *Immunität* kann außer

durch das Überstehen der Krankheit in manchen Fällen auch herbeigeführt werden durch Überstehen einer ähnlichen, aber viel unbedeutenderen „abgeschwächten" Infektion, wie z. B. die Pockenimmunität durch die Kuhpocken, und endlich, wie wir in den letzten Jahrzehnten gelernt haben, zuweilen auch durch künstliche Impfungen, die zu einer eigentlichen Infektionskrankheit gar nicht führen. In allen diesen Fällen handelt es sich um eine Reaktion des Organismus gegen bestimmte fremdartige Reize, und wir fassen sie deshalb zusammen als *erworbene aktive Immunität*, im Gegensatz zu im Effekt ähnlichen Zuständen, die wir aber auf ganz andere Weise künstlich herbeiführen können, wie später zu zeigen, und die man als *passive Immunität* bezeichnet.

Nicht nur bei der Gewöhnung an Gifte, sondern auch bei der Unempfänglichkeit für Infektionskrankheiten kann man verschiedene Grade unterscheiden. Je nach dem Gesichtswinkel, unter dem man den Einzelfall betrachtet, sagt man, das Individuum sei stärker immun oder es sei schwächer disponiert für die betreffende Infektion. So verhalten sich die Begriffe *Immunität* und *Disposition* gleichsam wie zwei reziproke Zahlen; man kann den höchsten Grad der Unempfänglichkeit, die *absolute Immunität*, so definieren, daß unter keinen Umständen eine Infektion oder Vergiftung des Individuums mit dem betreffenden lebenden Krankheitserreger oder dem Gift zustande kommen kann. Der höchste Grad der Disposition wäre so zu definieren, daß auch die kleinste denkbare Menge des Infektionsstoffes oder Giftes, also ein einzelner Erreger oder ein einziges Giftmolekül, schon den typischen Krankheitsverlauf oder die Vergiftungssymptome auslösen müßte. In Wirklichkeit kommt dieser Fall der absoluten Disposition wohl gar nicht, der der absoluten Immunität auch nur selten vor, und es handelt sich fast in allen Fällen, die wir der Untersuchung unterwerfen, um mittlere Grade der Empfänglichkeit, bei denen wir ebensowohl von einem gewissen Maße von Immunität wie von Disposition reden dürfen.

Man kann diese Unterschiede in der Empfänglichkeit in Tierversuchen einer genaueren, messenden Bestimmung unterwerfen, indem man ausprobiert, welche Mengen eines Infektionsmaterials oder eines Giftes ausreichen, um bei Tieren verschiedener Art und Rasse, oder bei Tieren der gleichen Rasse, aber verschiedenen

Alters und Gewichtes eine typisch verlaufende Krankheit hervorzurufen. Dabei zeigt sich, daß nicht nur Art und Zustand des Tieres einerseits, Menge des Infektionsmaterials andererseits für den Erfolg entscheidend sind, sondern vor allem auch die Art der Infektion, d. h. der Weg und die Weise, durch die die Krankheitskeime in den zu infizierenden Organismus eingeführt werden. Zu einer Skala für die Empfänglichkeit der Tiere kann man daher nur gelangen, wenn man sich ganz bestimmter, in den einzelnen Versuchsreihen peinlich festgehaltener Impfmethoden bedient.

Wenn man aber auch alle diese Bedingungen einhält, so stößt man dann noch auf einen Faktor, der den Ausfall der einzelnen Versuche in höchstem Maße beeinflußt, das ist der Zustand der Krankheitskeime, die man überträgt. Wenn man auch, wozu uns die Entwickelung der Bakteriologie die Hilfsmittel geboten hat, als Impfmaterial die Reinkultur eines Krankheitserregers benutzt, deren Menge man durch Wägung oder andere Verfahren jedesmal genau bestimmen kann, so findet man doch noch ungeheure Unterschiede in der Infektionstüchtigkeit solcher Kulturen eines und desselben Krankheitserregers, die sich abhängig erweisen von dem Alter der Kulturen, dem Nährboden, auf dem sie erzielt sind, den physikalischen Bedingungen, unter denen sie wuchern, obendrein aber auch noch von der Vorgeschichte des betreffenden Bakterienstammes. So kann man aus einem und demselben Ausgangsmaterial, unter strenger Einhaltung der Regeln der Reinkultur, Rassen von sehr verschiedener Gefährlichkeit, sehr verschiedener *Virulenz* züchten.

Im allgemeinen zeigt sich bei der Kultur von Krankheitserregern im Glase auf künstlich zusammengesetzten Nährböden, daß sie allmählich an Gefährlichkeit für die Tiere, aus denen sie isoliert worden sind, einbüßen. Durch besondere Maßnahmen kann man diese *Abschwächung* beschleunigen; besonders Louis Pasteur und andere französische Forscher haben zum Zweck der Schutzimpfung, wie wir später noch genauer sehen werden, verschiedene Methoden zur Erzielung solcher abgeschwächter Kulturen schon im Beginn der achtziger Jahre ausgearbeitet; Kultivierung bei einer nicht optimalen Temperatur, bei Vermehrung der Sauerstoffspannung, bei außergewöhnlicher Reaktion des Nährbodens und anderen chemischen Abänderungen desselben dienen zu diesem Zweck. Auf dem gleichen Wege kann man auch andere,

erblich übertragbare Abänderungen der Bakterienrassen erzielen, z. B. beim Milzbrandbazillus den Verlust der Fähigkeit, Sporen zu bilden. Zunächst gedeihen unter so außergewöhnlichen Umständen die Bakterien in der Regel schlecht, aber unter ganz allmählicher Abänderung und langdauernder Einwirkung der neuen Kulturbedingungen gelingt es, Rassen zu erzielen, die an diese angepaßt, gewöhnt sind und sich häufig viel üppiger vermehren, als wir dies bei der frisch aus dem kranken Tier stammenden in irgend einer künstlichen Kultur erlangen können. Dafür aber sind ihre Eigenschaften mehr oder weniger abgeändert und dazu gehört auch der teilweise oder sogar völlige Verlust der Virulenz. Dasselbe aber kann man zuweilen auch noch viel rascher und unmittelbarer erreichen, indem man die Bakterienkulturen einer genau abgemessenen Schädigung unterwirft, die sich den Bedingungen nähert, aber sie nicht erreicht, bei denen die Bakterien abgetötet werden, z. B. durch eine Erhitzung auf 45° für einige Stunden.

Die von selbst eintretende und für die Untersuchungen oft so unerwünschte Virulenzverminderung in den Reinkulturen dürfen wir ebenfalls als die Folge der veränderten Wachstumsbedingungen ansehen, die wir im Glase selbstverständlich niemals denen im lebenden Tierkörper ganz gleich machen können. Daraus folgt, auf welchem Wege man die viel schwerere Aufgabe lösen kann, eine *Virulenzsteigerung* künstlich herbeizuführen oder die ursprüngliche Virulenz wieder herzustellen; nämlich durch Fortzüchtung im Tierleib, d. h. durch unmittelbare Übertragung von Tier zu Tier, durch wiederholte *Tierpassagen*, wie der von den französischen Forschern übernommene Kunstausdruck lautet. Dabei findet man oft, daß jedesmal weniger Impfmaterial zur tödlichen Infektion des nächsten Tieres notwendig ist; besondere Schwierigkeiten aber erheben sich, wenn die Virulenz für eine Tierart schon fast völlig geschwunden war. Hier dient zuweilen der Kunstgriff, die Bedingungen der künstlichen Kultur den Wachstumsbedingungen im Tier möglichst anzunähern, indem man z. B. frisches Serum oder vollständiges steriles Blut der betreffenden Tierart den Nährböden zufügt, dazu, die Bakterien zunächst nur wieder so giftig zu machen, daß man mit einer Massenimpfung ein Versuchstier zu Tode bringen kann und so den Ausgangspunkt für eine Reihe von Tierpassagen findet.

Auf den geschilderten Wegen gewonnene verschieden infektiöse Bakterienkulturen erlauben uns dann, die Versuche über die Widerstandsfähigkeit verschiedener Tierarten zu vervielfältigen und zu verfeinern. So ist man, um ein Beispiel anzuführen, bei den zuerst von Robert Koch ausgeführten und aus mannigfachen Gründen seit mehr als 30 Jahren immer wieder neu aufgenommenen Versuchen der Verimpfung von Milzbrandbazillenreinkulturen zu folgender Skala der Disposition für (oder, in umgekehrter Reihenfolge, der natürlichen Immunität gegen) die Infektion mit dem Bacillus anthracis gelangt:

Am empfänglichsten erwiesen sich
Meerschweinchen, weiße Mäuse, Schafe,
vielleicht nicht ganz im gleichen Maße
Kaninchen.
Deutlich weniger disponiert:
Ratten und Rinder; etwa an dieser Stelle ist der Mensch, an dem man Experimente nicht anstellen durfte, einzureihen.
Es folgen dann mit abnehmender Empfänglichkeit:
Hunde und Schweine,
Tauben,
Hühner und andere Vögel,
Frösche.

Auch die Frösche sind in diesem Falle nicht als vollkommen immun zu bezeichnen, denn es ist gelungen, sie durch Milzbrandbazillen krank zu machen, aber freilich erst, nachdem man die betreffenden Bazillenkulturen für das Wachstum im Frosch eigens vorbereitet, nachdem man sie künstlich *für den Frosch virulent* gemacht hatte.

Wir können jetzt die Virulenz einer Milzbrandkultur recht genau bezeichnen, indem wir angeben, welche der genannten Tierarten, unter welchen Versuchsbedingungen und mit welchen Bakterienmengen durch sie tödlich infiziert werden können. Andererseits können wir individuelle Verschiedenheiten oder absichtlich herbeigeführte Veränderungen in der Empfänglichkeit bei den genannten Tierarten festlegen durch die Angabe, wieviel einer bekannten Milzbrandkultur bei bestimmtem Impfverfahren zur tödlichen Infektion des einzelnen Tieres ausreicht. Wir können also mit Hilfe von ausgedehnten Tierversuchsreihen sowohl die Virulenz der Krankheitskeime, wie auch den Zustand der Tiere, den Grad der

Disposition oder Immunität messen, aber nur, wenn wir bei unseren Versuchen einmal die individuellen Schwankungen in der Disposition, das andere Mal die Virulenzschwankungen der verwendeten Kulturen als unbedeutend vernachlässigen dürfen.

Disposition-Immunität einerseits und *Virulenz* andererseits sind also korrelative Begriffe, die einen bestimmten Sinn immer nur durch die Beziehung auf ein gewisses Maß des anderen Begriffes erhalten.

Sie sind aber noch in einem anderen Sinne im Einzelfalle immer nur ganz speziell genau zu bestimmen: wir können bei einem Tiere die Disposition jedesmal nur für *einen* Infektionserreger, nur für *ein* Gift bestimmen und angeben, für andere Gifte und für andere Krankheitskeime kann sie sich durchaus anders verhalten; oft trifft hohe Immunität im einen und außerordentliche Disposition im anderen Falle zusammen. Und auch die Virulenz eines Krankheitskeimes hat immer nur für eine einzige Tierart einen bestimmten Wert; nicht so selten geht die Virulenzsteigerung für eine Tierart Hand in Hand mit einer Abschwächung gegenüber einer anderen. So z. B. in leicht verständlicher Weise in dem eben angeführten Falle des Milzbrandbazillus. Die für Säugetiere höchst virulenten Kulturen desselben erweisen sich, in den Frosch geimpft, unfähig, sich dort zu vermehren und ihn krank zu machen, sondern werden von den weißen Blutkörperchen des Frosches aufgenommen und allmählich verdaut. Wenn man aber durch lange fortgesetzte künstliche Kultivierung bei niederer Temperatur das Temperaturoptimum einer Milzbrandrasse von mehr als 30° auf weniger als 20° herabgesetzt hat, dann kann man mit ihr die kaltblütigen Frösche krank machen; ihre Virulenz für Säugetiere hat dann aber sehr abgenommen, wie ja schon aus der Veränderung des Temperaturoptimums, das nun weit unter der Bluttemperatur liegt, notwendig folgt.

II. Immunität und Resistenz; Faktoren der Resistenz.

Wir haben gesehen, welche verschiedenen Zustände der Organismen man als *Immunität* bezeichnet: einmal die Unempfindlichkeit gegen Gifte, häufiger die Widerstandskraft gegen das Eindringen und die Schädigung durch lebende Krankheitserreger. Und da haben wir als Unterarten sowohl den angeborenen, der

Gattung eigentümlichen Schutz, wie auch den spezifisch erworbenen des einzelnen Individuums, sowohl die Summe der Abwehrkräfte gegen das Eindringen von Parasiten überhaupt, wie auch die spezifischen, gegen einen bestimmten Krankheitskeim gerichteten Hilfsmittel genannt.

Das auffallendste Phänomen, das eine bestimmte Erklärung am meisten herausfordert, ist die Umstimmung eines Einzelindividuums, die sich als *erworbene spezifische Immunität* gegenüber einem einzelnen Krankheitserreger äußert, und es ist zweckmäßig, den Begriff der *Immunität* überhaupt auf solche spezifische Unempfindlichkeit gegen bestimmte Infektionskeime oder Gifte zu beschränken und die allgemeinen Verteidigungsmittel der Organismen gegen derartige Schädigungen anders zu bezeichnen. Aber unsere Untersuchung würden wir durch eine derartige Beschränkung des Gesichtskreises nur erschweren, da selbstverständlich auch bei der spezifischen Immunität gegen Pocken oder gegen Milzbrand, gegen das Gift der Diphtheriebakterien oder einer Schlange die allgemeinen Abwehrkräfte immer mitwirken; wir dürfen als nicht unwahrscheinlich von vornherein vermuten und werden es später bestätigt finden, daß anscheinend sehr „spezifische" Schutzwirkungen nur auf einer spezifisch gerichteten Steigerung eines der allgemeinen Faktoren beruhen.

Wir wollen deshalb unsere Untersuchung beginnen mit der Betrachtung der Abwehrmittel, die den höheren Tieren zu Gebote stehen gegen das Eindringen in das Körperinnere von Krankheitserregern und von Parasiten überhaupt. Wir werden die Summe dieser Verteidigungsmittel zweckmäßig mit Martin Hahn als die *Resistenz* der Individuen bezeichnen und sie unterscheiden von der spezifischen *Immunität* gegen einen einzelnen Krankheitskeim oder ein von einem solchen gebildetes Gift; dabei werden wir uns aber bewußt bleiben, daß dieselben einzelnen Faktoren und Mechanismen ebensowohl im Kreise der Resistenz, wie in dem der Immunität eine Rolle spielen und daß eine scharfe Trennung im Einzelfalle, was auf die Resistenz und was auf die Immunität zu beziehen sei, unmöglich ist. Im Gegenteil wird sicherlich ein bestimmtes Maß von Disposition, das wir im Sinne des vorigen Kapitels zahlenmäßig definieren können, bei zwei Individuen derselben Rasse durch das Zusammentreffen von verschiedenen Graden der *allgemeinen Resistenz* und der *spezifischen Immunität* bedingt sein können.

Das Kapitel von der Resistenz gegen Infektion ist früher bearbeitet und ausgebaut worden, als das von der spezifischen Immunität; aber eine scharfe Trennung der beiden Begriffe, wie wir sie eben gegeben haben, ist erst viel später erfolgt, und es ist schwer zu sagen, welches der beiden Gebiete mehr durch die Erforschung des anderen gefördert worden sei, so eng sind ihre Beziehungen.

Seitdem man durch Pasteur und Lister weiß, daß krankheitserregende Bakterien in der Umgebung des Menschen fast ständig vorhanden sind, werden als Verteidigungswerke der ersten Linie mit Recht die mechanischen Schutzmittel genannt: das dichte Gefüge der trockenen Epidermis, das die äußere Oberfläche deckt, die lückenlose Epithelzellenschicht der Schleimhäute und als besonderer Schutz für diese die sie bedeckende Schleimschicht, die an vielen Stellen durch das Spiel der Flimmerhaare in einem ständig nach außen gerichteten, hineingeratene Bakterien und andere Körperchen wieder hinaustransportierenden Fluß gehalten wird. Aber für uns wichtiger sind die Vorgänge, die einsetzen, sobald diese mechanischen Schutzmittel infolge einer Verletzung durchbrochen sind und irgendwelche Fremdstoffe, unter ihnen in der Regel auch lebende, mehr oder weniger pathogene Keime in Berührung mit den Körpergeweben kommen. Die „Verteidigungsmittel der zweiten Linie", die dann in Aktion treten, sind auch verhältnismäßig viel mächtiger, als die genannten mechanischen Schutzmittel.

Wenn eine verunreinigte, *infizierte* Wunde gesetzt ist, so treten nicht nur die Reaktionen der Wundheilung, die den Defekt wieder schließen können, sondern auch die Erscheinungen der *Entzündung* in der Umgebung der Wunde auf. Die Haupterscheinungen der Entzündung sind: außergewöhnliche Blutfülle, bedingt durch eine Erweiterung der kleinen Gefäße und Verlangsamung der Blutströmung in ihnen, dann, deutlich bei den höchsten Graden der Entzündung, Austritt von Blutbestandteilen in die Gewebe, zunächst Austritt der Blutflüssigkeit, des Plasmas, die Transsudation, dann das Auswandern der weißen Blutkörperchen, die Diapedese; beides führt zur Bildung der je nach ihrer Verteilung in den Gewebslücken oder Körperhöhlen und nach ihrer Zusammensetzung als Transsudat, Exsudat oder Eiter bezeichneten Entzündungsprodukte. Innerhalb dieser Entzündungs-

produkte können wir in der Mehrzahl der frischen, infizierten Wunden entzündungserregende Parasiten, Bakterien, oft in außerordentlich großer Zahl nachweisen. Im weiteren Verlauf wird sehr oft der Eiter mitsamt den in ihm enthaltenen Bakterien nach außen entleert, der neugebildete Eiter oder das in der Wundhöhle zurückbleibende Exsudat wird ärmer an Bakterien, und die Heilung tritt ein, nachdem die Wunde wieder steril geworden ist.

Vom teleologischen Standpunkt aus ist daher schon lange die Entzündung als eine zweckmäßige Reaktion des Organismus betrachtet worden, bestimmt, schädliche „Entzündungsreize", oder, wie wir heute bestimmter sagen können, die parasitischen Bakterien wieder aus dem Körper zu eliminieren. Dadurch entstand zugleich die Frage, welche Bedeutung den einzelnen Bestandteilen der Exsudate und Transsudate, also der Blutflüssigkeit und den weißen Blutkörperchen zu diesem Zwecke im Kampfe mit den eingedrungenen Bakterien zukommt.

Geschichtlich wurde zuerst die entzündungswidrige Wirkung der Leukozyten erkannt, durch Panum und andere Forscher schon in den 70er Jahren und besonders durch die Untersuchungen, die Metschnikoff im Jahre 1884 veröffentlicht hat. Hier wollen wir aber zunächst die fäulniswidrige Wirkung des Blutserums ins Auge fassen. Daß das Blut nicht in dem Maße wie andere tierische Flüssigkeiten nach seiner Entleerung der Fäulnis verfällt, ja, daß es, wenn man es anderen Stoffen zusetzt, eine gewisse fäulnisverhindernde Wirksamkeit hat, war ebenfalls eine alte Erfahrung. Exakte Versuche mit den inzwischen als die Erreger der Fäulnis und der Krankheiten erkannten Bakterien hat zuerst Nuttall im Jahre 1890 angestellt. Er fand, daß das Blut oder das Blutserum manche Bakterien abzutöten vermag, und er stellte auch fest, daß es diese Fähigkeit durch Erhitzen auf 55° verliert.

Hans Buchner prüfte diese Tatsache nach und trat im Jahre 1892 mit seiner *Alexintheorie* an die Öffentlichkeit. Danach sollte das frische Blutserum einen eigentümlichen Stoff enthalten, den Buchner Alexin nannte, von dem griechischen ἀλέξειν, d. i. abwehren, und dem er eine gewisse Ähnlichkeit mit den Fermenten zuschrieb. Dieser Stoff sollte die Fähigkeit haben, Bakterien anzugreifen, abzutöten und aufzulösen. Daß es sich um einen bestimmten Stoff handle, das ging daraus hervor, daß er bei Erhitzen auf 55° zerstört wurde und daß er bei seiner Wirk-

samkeit verbraucht wurde. Wenn man nämlich zu wiederholten Malen kleinere oder auf einmal recht große Mengen Bakterien dem Blutserum zusetzt, so wird nur ein Teil der Bakterien abgetötet, die übrigbleibenden beginnen sich zu vermehren und überwuchern bald, unter Umständen unter Fäulniserscheinungen, die ganze Flüssigkeit. Das Verfahren, das Buchner einschlug, um das Maß und die Kraft der Wirksamkeit zu bestimmen, war, daß er in eine Probe des Serums eine gewisse Menge der Bakterien einrührte und gleichmäßig verteilte, sofort eine Probe entnahm, die er in einen erstarrenden Nährboden aussäte, so daß er die Zahl der eingesäten Keime bestimmen konnte, und weiterhin nach bestimmten Zeiträumen neue ähnliche Proben entnahm und auf dieselbe Weise zur Aussaat brachte. Wenn nicht allzu viele Bakterien in die betreffende Serumprobe eingebracht waren, so trat eine rapide Verminderung derselben ein, und nach einigen Stunden waren sie alle abgetötet. Hatte man aber mehr Bakterien eingebracht, so trat eine solche Verminderung in ganz ähnlichem Maße in den ersten Stunden ebenfalls ein; nach einem Zeitpunkt, an dem man ein Minimum von Keimen nachweisen konnte, ungefähr zur siebenten Stunde, aber setzte dann die Vermehrung wieder ein, die nun sehr rasch sehr lebhaft wurde. Diese Abtötung der Bakterien im frischen Serum trat nur ein innerhalb bestimmter Temperaturgrenzen, am besten bei Bruttemperatur. Im Eisschrank ist das Serum durchaus wirkungslos. Der Ablauf der Reaktion wird auch noch durch viele Nebenumstände beeinflußt, so durch den Zusatz von Salzen, durch die Reaktion des Serums und durch den Zusatz anderer Stoffe. Im allgemeinen hat das Serum, wie es bei der Gerinnung des Blutes gewonnen wird, die lebhafteste Wirkung und diese wird durch alle Veränderungen, die man mit ihm vornimmt, beeinträchtigt. Vollständig aufgehoben wird seine keimtötende Wirksamkeit durch Erhitzen, und zwar genügt schon eine Erwärmung auf 55° für mindestens zehn Minuten, um es vollkommen zu *inaktivieren*, ohne daß man eine andere wesentliche Veränderung an derart behandeltem Blutserum beobachten könnte.

Die gleiche Wirkung wie das Serum hat nach Buchner auch das Blut, das man defibriniert oder durch Zusätze ungerinnbar gemacht hat. Die einzelnen Blutproben und die Blutserumproben haben nicht immer die gleiche Wirksamkeit, und sie verlieren auch

ihre bakterientötende Wirksamkeit beim Aufbewahren, so daß sie oft schon nach 24 Stunden kaum mehr nachzuweisen ist. Deshalb waren genaue Vergleiche über das Maß dieser Wirksamkeit im frischen Blut und im Blutserum kaum anzustellen und Buchner schloß vermutungsweise, daß sich die ganze Wirksamkeit des frischen Blutes auf das darin enthaltene Blutserum beziehen lasse.

Das Blutserum hat noch eine andere Eigentümlichkeit, die wir später ausführlich betrachten werden. Es vermag nämlich die roten Blutkörperchen einer anderen Tierart zur Auflösung zu bringen oder vielmehr sie so zu beeinflussen, daß sie ihr Hämoglobin austreten lassen. Auch diese hämolytische Wirkung des Serums verschwindet beim Stehen und bei der Erhitzung auf 55°, und sie wird durch dieselben Nebenumstände beeinflußt, wie die bakterienfeindliche und ist wie diese in ihrem Maße beschränkt. Eine bestimmte Menge Serum vermag nur eine gewisse Menge Blutkörperchen vollständig aufzulösen. Buchner nahm an, daß es dieselbe fermentähnlich wirkende Substanz sei, die beide Wirkungen ausübt.

Diese Alexintheorie von Buchner fand großen Beifall von vielen Seiten, aber sie wurde auch scharf bekämpft. Zwei Einwände wurden hauptsächlich gegen sie erhoben, durch die die grundlegenden Beobachtungen auf einfachere Weise erklärt werden sollten. Der erste der Einwände beruht auf der Vermutung, daß es sich hier nur um Nährstofffragen handle. Die genuinen Eiweißkörper des frischen Blutes und des Blutserums sollten für die Bakterien kein geeigneter Nährboden sein. Erst durch das Erhitzen auf 55°, durch das ja manche Eiweißkörper schon wesentlich beeinflußt werden, sollten sie geeignet werden, den Bakterien als Nährstoff zu dienen. Damit wäre das Inaktivieren durch Erhitzen erklärt, und eine Stütze fand diese Hypothese durch die Beobachtungen, daß ein Zusatz von reichlichem Nährmaterial, z. B. Pepton, zum Blut oder zum Serum seine bakterizide Wirksamkeit verminderte, und endlich auch noch in jener Beobachtung, die auch schon Buchner gemacht hatte, daß bei wiederholtem Gefrieren und Wiederauftauen des Blutes, wobei die Blutkörperchen zerstört werden und ihr Inhalt in die Blutflüssigkeit austritt, ebenfalls die bakterizide Wirksamkeit des Blutes gegenüber manchen Bakterien schwindet, während auf die Wirksamkeit des klaren Serums das Gefrieren keinen schädlichen Einfluß hat.

Immerhin konnte diese Annahme, daß das normale Blut oder Blutserum gar keine für Bakterien geeignete Nährstoffe enthalten sollte, nicht alle Beobachtungen erklären, nämlich wohl das Ausbleiben einer Vermehrung, aber nicht die rasche Verminderung der lebenden Keime in den ersten Stunden, und es wurde eine zweite Hypothese dazu gezogen, die Annahme nämlich, daß die Bakterien außerordentlich empfindlich seien gegen Störungen des osmotischen Druckes, daß sie dabei der Plasmolyse unterliegen. Da die Nährböden, auf denen man die Bakterien züchtet und in die man sie nach der Einwirkung des Blutserums einsät, nicht genau denselben osmotischen Druck haben wie das Blutserum, so sind die Bakterien bei den beschriebenen Versuchen einem wiederholten Wechsel des Druckes immer unterworfen, und ihre Schädigung sollte im wesentlichen darauf beruhen. Da nun nicht alle Bakterien gegen einen Wechsel des osmotischen Druckes sehr empfindlich sind, so wurde dazu noch angenommen, daß durch die schwach alkalische Reaktion des Serums ihre Membran für manche Salze durchlässig gemacht und sie dadurch empfindlicher würden.

Viele Jahre hindurch wurden diese Einwände hauptsächlich von dem Pathologen Baumgarten und dem Botaniker Alfred Fischer ins Feld geführt, und diese Diskussion wurde mittelbar recht fruchtbar, weil sie Buchner zwang, die Grundversuche und alle Bedingungen, die bei ihnen in Frage kommen, immer von neuem nachzuprüfen. Die endgültige Widerlegung haben die Hypothesen jener Forscher eigentlich erst auf dem Gebiet der spezifischen Immunität, der spezifischen Bakteriolyse gefunden; denn dort kann man sehr kräftige Wirkungen nachweisen, ohne daß die Nährstoffmenge oder der osmotische Druck in den Proben irgendwie anders ist als in den Kontrollproben. Da man nun dort *spezifische Antikörper*[1]) von höchster Wirksamkeit im Immunserum annehmen muß, so ist es nicht mehr schwierig, sondern sogar logisch einfacher, auch schon im Normalserum derartig wirkende Stoffe, wenn auch in weit geringerer Konzentration, anzunehmen.

Aber diese Untersuchungen über die Immunsera haben gezeigt, daß in ihnen keine einfachen fermentähnlichen Stoffe, wie das Alexin Buchners sein sollte, vorhanden sind, sondern Stoffe,

[1]) Dieser Begriff wird im vierten Kapitel genauer behandelt werden.

denen wir, wie später auszuführen ist, eine komplexe Zusammensetzung zuschreiben, und so nehmen wir an, daß auch das Alexin einen ähnlich zusammengesetzten Bau habe, insbesondere, da man auch bei der Hämolyse die entsprechenden Beobachtungen machen kann. Durch diese Annahme sind nun auch die Erfahrungen, daß der Zusatz von Pepton oder die Zerstörung der Blutkörperchen die Alexinwirkung aufheben, erklärt worden, wie später zu zeigen ist. Danach ist der alte Ausdruck Alexin bei einem großen Teil der Forscher außer Gebrauch gekommen, da er in dem ursprünglichen Sinne Buchners nicht mehr verstanden werden kann. Er ist aber von anderen Forschern mit etwas anderem Sinn wieder aufgenommen worden, woraus einige Verwirrung entstanden ist.

Außer den genannten Gegnern aber hatte sich noch einer der bedeutendsten Forscher gegen die Buchnersche Alexintheorie erhoben, nämlich Metschnikoff, der im Jahre 1893 mit einer neuen umfassenden Arbeit, die diesmal viel mehr Beachtung fand, wie die erste, nur in russischer Sprache veröffentlichte, auf die allgemeine Bedeutung der weißen Blutkörperchen als Phagozyten, d. h. Freßzellen, hinwies. Ihre Fähigkeit, sich aller möglichen Fremdkörper zu bemächtigen und sie, falls sie verdaulich sind, auch innerhalb ihres Leibes, also intrazellulär, aufzulösen, ist besonders bei niederen Tieren zu beobachten. Auch bei den höheren Tieren war leicht festzustellen, besonders bei Versuchen mit avirulenten Bakterien, daß sie solche zu fressen vermögen, ja daß sie durch Chemotaxis zu denselben hingelockt werden. Die Diapedese und die Eiterbildung bei der Entzündung durch Bakterien schien so durch die positive Chemotaxis erklärlich.

Metschnikoff bekämpfte im Interesse dieser von ihm aufgebauten *Phagozytenlehre* die Alexintheorie Buchners, und auch in diesen Diskussionen sind außerordentlich viel neue Tatsachen festgestellt worden. Metschnikoff selber baute seine Theorie dahin aus, daß er zweierlei Arten von Freßzellen unterscheidet. Die großen einkernigen *Makrophagen*, die innerhalb des Körpers im wesentlichen Zelltrümmer und in den Versuchen vor allem die roten Blutkörperchen einer fremden Tierart in sich aufnehmen und verdauen, und die *Mikrophagen*, die größtenteils polynucleäre Leukozyten sind, die besonders den Bakterien gegenüber positive Chemotaxis zeigen. Die bakterizide Wirksamkeit des Serums oder,

genauer genommen, des Blutplasmas wollte Metschnikoff nicht anerkennen und erklärte, sie nicht beobachten zu können. Die Wirksamkeit des Blutserums konnte er nicht leugnen, aber auf Grund von Versuchen glaubte er zeigen zu können, daß sie in dem frischen zirkulierenden Blut noch gar nicht vorhanden wäre, sondern erst während der Gerinnung zustande käme. Und zwar führte er das auf das Zugrundegehen von weißen Blutkörperchen zurück, wobei die in ihnen enthaltenen Fermente, deren Vorhandensein er auf verschiedene Weise und insbesondere durch Beobachtung der intrazellulären Verdauung nachgewiesen hatte, frei würden. Er nannte daher den Stoff, der im Blutserum wirksam sei, und den er für ein echtes Verdauungsferment hielt, die *Zytase*, weil sie Zellen aufzulösen vermöchte. Er glaubte auch zweierlei Zytasen unterscheiden zu können, nämlich jene, die aus den Makrophagen und jene, die aus den Mikrophagen stamme, die er Makrozytase und Mikrozytase benannte. Ihr Freiwerden nach dem Entleeren des Blutes stellte er in Analogie zu dem Entstehen des Fibrinfermentes, das ja ebenfalls im Blut, solange es vom Gefäßendothel umschlossen ist, nicht vorhanden ist.

Buchner, hauptsächlich mit seinem Mitarbeiter Martin Hahn, prüfte die Einwände Metschnikoffs nach und fand manche von ihnen berechtigt. Er machte daher die Konzession, daß er die Leukozyten und insbesondere die als Phagozyten erkannten Arten für die Produzenten des Alexins ansah. Nur dadurch unterschied er sich von Metschnikoff, daß er diese Produktion des Alexins aus den Zellen nicht nur auf den Untergang der betreffenden Zellarten zurückführte, sondern sie für eine normale Sekretion der Zellen hielt, die auch im strömenden Blut immer statthätte. Für diese Meinung wurden verschiedene Beobachtungen angeführt, insbesondere die, daß auf verschiedene Weise aus Leukozyten gewonnene Extrakte bakterienfeindliche Wirkung haben, und daß das Alexin in verhältnismäßig größerer Menge in dem Serum der leukozytenbildenden Organe, Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark, vorhanden sei, als in dem Serum anderer Organe.

Diese letzteren Angaben sind aber bis in die neueste Zeit zweifelhaft geblieben, und die Untersuchungen der letzten Jahre lassen es für sehr wahrscheinlich erkennen, daß wir mehrere bakterientötende Stoffe zu unterscheiden haben, und daß jene Stoffe, die sich aus dem Inneren der Leukozyten extrahieren lassen, und

auch solche, die man als Sekret überlebender Leukozyten gewinnen kann, nicht identisch sind mit dem Alexin des frischen Serums in Buchners Sinne. Sie sind nämlich erstens widerstandsfähiger gegen Erhitzen und zeigen zweitens auch in der Art ihrer Wirksamkeit gegenüber Bakterien und in ihrem Verhalten bei Zusätzen und unter verschiedenen Bedingungen Unterschiede von der Wirkung des frischen Serums.

Aber in anderer Beziehung hat Metschnikoff unzweifelhaft recht behalten, daß nämlich in bestimmten Fällen, d. h. gegenüber bestimmten, und zwar vielerlei pathogenen Bakterien, die Phagozytose das eigentlich Entscheidende ist dafür, ob eine tödliche Krankheit eintritt oder nicht. Durch zweierlei Versuche hat er diese entscheidende Rolle der Phagozyten zu zeigen vermocht, einerseits indem er ihre Tätigkeit lähmte und andererseits indem er sie steigerte. Das erstere gelang ihm, indem er den Tieren vor der Infektion Opium gab in solchen Mengen, daß sie in stundenlangen Schlaf versanken, doch ohne daß solche Opiumgaben irgend einen dauernden Schaden bei dem gesunden Tiere hinterließen. Werden die Tiere aber während ihres Schlafes mit einer Bakterienmenge infiziert, die bei dem wachen Kontrolltier noch keine ernstliche Schädigung hervorruft, so gehen sie an dieser Infektion zugrunde. Solche Opiumgaben aber führen nicht nur den Schlaf der Tiere herbei, sondern narkotisieren auch die weißen Blutkörperchen, wie man durch deren Beobachtung unter dem Mikroskop feststellen kann. Es wird also hier die Phagozytentätigkeit aufgehoben, und das ist das Entscheidende dafür, daß bei den narkotisierten Tieren die Infektion angeht. Umgekehrt hat Metschnikoff bei den Tieren eine Ansammlung von Leukozyten hervorgerufen, indem er sterile, Leukozyten anlockende Stoffe in die Bauchhöhle einspritzte. Wenn bei einem solchen Tiere nach 6 bis 24 Stunden, nachdem sich eine größere Menge Phagozyten in der Bauchhöhle angesammelt hat, nun die Infektion vorgenommen wird mit einer Bakterienmenge, die in der Bauchhöhle des nicht vorbereiteten Tieres sich vermehrt und zur tödlichen Infektion führt, so überstehen die vorbereiteten Tiere diese Infektion, und zwar, wie man mikroskopisch kontrollieren kann, dadurch, daß die schon versammelten Leukozyten sich auf die eingeführten Bakterien stürzen und dieselben viel rascher und vollständiger in sich aufnehmen, als dies in der normalen Bauchhöhle geschehen könnte.

Eine ähnliche Erhöhung der Resistenz, wenn auch nicht in so ausgesprochenem Maße, kann man auch gegen die Infektion anderer Stellen herbeiführen, indem man dem Tiere ein Medikament in die Blutbahn oder subkutan einspritzt, das eine Vermehrung der Leukozyten im kreisenden Blut herbeiführt. Das gelingt freilich nie in demselben Maße, wie die Ansammlung von Leukozyten in der Bauchhöhle, und daher fallen diese Versuche auch nicht so eindeutig aus.

Die große Bedeutung der Phagozytose und der Phagozytentätigkeit steht also fest, aber doch liegen die Dinge nicht so einfach, wie man nach dem bisher Ausgeführten und nach den gegenseitigen Konzessionen Buchners und Metschnikoffs, nach denen die bakterienfeindliche Wirkung des Serums aus den Leukozyten stammen soll, annehmen könnte. Erstlich nämlich ist dabei der komplexe Bau des Alexins noch nicht berücksichtigt, zweitens ist ja dessen Herkunft aus den Leukozyten nicht erwiesen und sogar neuerdings als recht unwahrscheinlich anzusehen; drittens aber ist auch die Phagozytentätigkeit nicht so einfach auf sich selbst beruhend, wie dies Metschnikoff lange Zeit gelehrt hat, sondern wir wissen heute, daß sie in den meisten Fällen bedingt ist durch Stoffe, die im Serum vorhanden sind und deren Bedeutung und Herkunft wieder für sich selber zu untersuchen sind, nämlich durch die *Opsonine*, von denen wir später zu handeln haben. Endlich ist auch noch zu untersuchen, in welchen Fällen und unter welchen Bedingungen die Phagozyten dann die aufgenommenen oder mit ihnen in Berührung stehenden Bakterien zu vernichten vermögen, und auch hierbei kommen, wie schon erwähnt, vermutlich verschiedene, noch nicht vollständig bekannte Stoffe in Frage.

Wenn wir aber nun wirksame Schutzmittel gegen die Bakterien sowohl in dem Blutserum, als in den Phagozyten kennen gelernt haben, wieso kommen trotzdem Infektionen zustande? Und zwar nicht nur, wenn sehr große Mengen Bakterien eingeführt werden, sondern auch dann, wenn von einem virulenten Erreger nur sehr wenige Individuen in den Körper gelangen. Bei den virulentesten Bakterien finden wir, daß bei der tödlichen Infektion die Entzündung so gut wie völlig ausbleibt. Es tritt eine Überschwemmung des Organismus mit den Krankheitserregern ein, oder aber in vielen Fällen eine Überschwemmung desselben mit

einem Gift, das nur aus diesen Krankheitserregern stammen kann. Dieses Gift wirkt auf die verschiedenen Organe des Gesamtorganismus lähmend und schädlich. Es ist also ohne weiteres anzunehmen, daß es auch dort wirken muß, wo es gebildet wird und also in der größten Konzentration vorhanden ist, das ist in der Nähe der Bakterien. Es ist deshalb die Annahme gerechtfertigt, daß das Ausbleiben der Entzündungsreaktion und die Lähmung der Verteidigungsmittel des Organismus auf der Wirkung dieses Giftes beruhe. Wir können deshalb sagen, daß zur Resistenz oder Immunität gegen virulente, giftbildende Bakterien außer den besprochenen Angriffswaffen gegen Bakterien überhaupt, auch noch eine Unempfindlichkeit gegen die Gifte dieser Bakterien gehöre. Tatsächlich haben sich solche Gifte und die spezifische Immunität gegen dieselben nachweisen lassen, nicht lange nachdem die beiden besprochenen Theorien, die Alexin- und die Phagozytentheorie, aufgestellt waren und die Diskussion über ihre Geltung begonnen hatte. Gerade gegenüber solchen Bakteriengiften wurden die ersten Beobachtungen einer spezifischen Immunität und ihrer Ursache gemacht, und so müssen wir unsere weiteren Betrachtungen mit diesen Untersuchungen über die Giftimmunität beginnen.

III. Bakteriengifte und natürliche Unempfindlichkeit gegen Gifte.

Da wir nun die Unempfindlichkeit gegenüber Bakteriengiften zu untersuchen haben, so müssen wir uns zunächst mit der *Resistenz gegen Gifte* überhaupt und mit der Art der hier in Frage kommenden Gifte beschäftigen. Die Erkenntnis, daß Bakterien Gifte zu bilden vermögen, ist ebenso alt, als man überhaupt die weite Verbreitung und die Bedeutung der Bakterien kennt. Denn noch ehe man sie kannte, sprachen die Ärzte bei den Wundkrankheiten, bei dem Eiterfieber schon von einer Vergiftung des Organismus, die sie in etwas unbestimmter und vager Weise mit dem Vorgang der Fäulnis verglichen. Und in dieser Vorstellung der engen Beziehung zwischen Fäulnis und Sepsis wurden sie bestärkt, als durch Pasteur und durch Lister erkannt war, daß es im einen wie im anderen Falle lebende Keime sind, die diese

Vorgänge herbeiführen. Man suchte deshalb die krankheitverursachenden Gifte zunächst in faulenden Substanzen auf, und es gelang auch, aus faulenden Eiweißkörpern heftige Gifte herzustellen, die *Ptomaïne*, kristallisierbare, chemisch wohl definierte, zu den Alkaloiden gehörende Substanzen. Die weiteren Beobachtungen und Untersuchungen aber haben uns gelehrt, daß diese Ptomaïne keine spezifischen Bakterienprodukte sind, sondern Bausteine, Abbauprodukte des Eiweiß, die freilich dann entstehen, wenn ein Bakteriengemisch die Fäulnis herbeiführt. Bei den eigentlichen septischen Infektionen kommen sie jedoch nicht in Frage.

Als man nun so weit vorgeschritten war, die einzelnen krankheiterregenden Bakterienarten kennen zu lernen, suchte man in den reinen Kulturen dieser Bakterien nach den spezifischen Giften, und auch da gelang es bald, giftige Substanzen ziemlich rein darzustellen, wenn auch nicht kristallisierbar und so wohl charakterisiert wie die Ptomaïne. Da sie in die Gruppe der Eiweißkörper gehörten und giftig waren, bezeichnete man sie als *Toxalbumine*. Heute ist für sie der Name *Bakterienproteïne* geläufiger, da man erkannt hat, daß sie einen wesentlichen Teil des die Bakterienleiber aufbauenden Eiweiß darstellen. Sie sind giftig, aber ihre Giftigkeit ist nicht so groß, wie diejenige der wichtigen Stoffe, die wir gleich kennen lernen werden, und vor allem sind sie untereinander sich so ähnlich und auch ihre Wirksamkeit ist so ähnlich, daß damit die krankheiterregende Wirkung der virulenten Bakterien nicht erklärt werden kann, denn solche Toxalbumine kann man in gleicher Weise aus unschuldigen, wie aus den gefährlichsten Bakterien gewinnen.

Dann, zu Ende der achtziger Jahre, gelang es fast gleichzeitig im Kochschen Institut Behring und im Institut Pasteur Roux und ihren Mitarbeitern, aus Bakterienreinkulturen durch einfache Filtration die *Toxine* darzustellen, Gifte von der allerhöchsten und spezifischsten Giftigkeit; von der allerhöchsten, weil sie in kleineren Gewichtsteilen tödlicher wirken als irgend eine andere uns bekannte Substanz, und spezifisch, weil ihre Wirksamkeit auf bestimmte Tierarten und auf bestimmte Organe beschränkt ist und wohlcharakterisierte Erscheinungen hervorruft, so daß wir daran die Substanzen selbst erkennen und unterscheiden können; denn sie chemisch rein darzustellen oder für

sie charakteristische chemische Reaktionen aufzufinden, ist bisher noch nicht möglich gewesen. Andere Eigenschaften, die wir allen Toxinen zuschreiben, sind erstens ihre Löslichkeit in wässerigen Flüssigkeiten; sie sind aus Bakterienkulturen in flüssigen Nährböden einfach durch Filtration von den Bakterienleibern zu trennen und höchstwahrscheinlich als Sekrete der lebenden Bakterien zu betrachten. Weitere Eigentümlichkeiten sind große Empfindlichkeit gegenüber Hitze, Licht und Luft. Die Toxine werden (in feuchtem Zustand) bei dem Erhitzen vernichtet, freilich nicht alle bei denselben Temperaturen, aber die allermeisten schon beträchtlich unter der Siedetemperatur des Wassers. Sie verlieren auch ihre Wirksamkeit, wenn sie intensivem Licht ausgesetzt werden, und sie verlieren sie auch, wenn man sie im Dunkeln, aber unter Luftzutritt bei Zimmertemperatur aufbewahren will. Eine andere Eigentümlichkeit, durch die wir sie von der Mehrzahl der Gifte unterscheiden können, ist die Inkubation der Wirkung. Sie führen, wenigstens größtenteils, eine Vergiftung nicht herbei, sobald sie in den Körper aufgenommen sind, auch noch nicht, wenn sie, wie wir nachweisen können, in den Körpersäften gelöst sind, sondern ihre oft auch dann noch tödliche Wirkung tritt erst nach dem Verlauf von einigen Stunden, ja unter Umständen nach Tagen ein. Endlich sind sie dadurch charakterisiert, daß sie im lebenden Körper Antikörperbildung auslösen, die Bildung von spezifischen Gegengiften, die gegen sie selber schützen, aber nicht gegen andere Gifte.

Als Körper welcher Gruppe wir sie rein chemisch betrachten sollen, darüber wissen wir noch nichts Bestimmtes. Anfänglich hielt man sie für Eiweißkörper, sie sind es aber anscheinend nicht, wenn sie auch von den Eiweißkörpern so schwer zu trennen sind, daß sie bei Fällungen und ähnlichen Reaktionen meist mit ihnen zusammenbleiben. Wohl aber scheinen sie Kolloide zu sein. Solche Toxine werden nun nicht nur von Bakterien gebildet, wir kennen sie auch aus höheren Pflanzen, so das Ricin der Ricinussamen, das Abrin aus den Paternosterbohnen, das Robin aus Robinia Pseudacacia u. a. Aber auch in Tieren kommen Gifte vor, die wir zu der Gruppe der Toxine rechnen. Da sind zunächst die Schlangengifte, die eine charakteristische Gruppe für sich noch innerhalb des Kreises der Toxine bilden. Die Engländer bezeichnen sie kurz und gemeinsam als „venoms“, um sie von

anderen Giften zu unterscheiden. Derartige auf höhere Tiere wirkende Stoffe finden sich außerdem auch in der Leibesflüssigkeit vieler anderer Tiere, z. B. bei der Kreuzspinne, im Serum des Aales und mancher Meertiere. Endlich kennen wir Toxine auch bei giftigen Pilzen. Die meisten Pilzgifte gehören zu der Gruppe der Alkaloide, aber wir kennen auch unzweifelhafte Toxine, z. B. das Gift des Hutpilzes Amanita phalloides, das Amanitatoxin.

Neben den drei genannten, aus Bakterien darstellbaren Giftarten hat man noch den Begriff einer vierten aufgestellt, über die wir aber noch wenig allgemein Anerkanntes aussagen können; das sind die *Endotoxine* von R. Pfeiffer, die sich dadurch von den Toxinen unterscheiden, daß sie nicht ohne weiteres löslich sind, sondern fest an die Bakterienleiber gebunden, und nur nach mechanischer oder chemischer Zertrümmerung der Bakterienkörper in Lösung gebracht werden können. Sie sind also nicht als Sekrete, sondern als integrierende Bestandteile der Bakterienzellen zu betrachten, die nur bei deren Absterben frei werden. Nach der Meinung einiger Autoren sollen sie sich von den Toxinen auch dadurch unterscheiden, daß gegen sie Antitoxine nicht zu gewinnen seien. Das wird aber bestritten, und so ist ihre Abgrenzung einerseits von den *Toxinen*, andererseits von den schon früher bekannten und auf ähnliche Weise gewonnenen *Bakterienproteïnen*, von denen sie wegen ihrer größeren und mehr spezifischen Giftigkeit verschieden sein sollen, noch ungewiß. Endlich spielen nach den Anschauungen der letzten Jahre bei den Infektionskrankheiten noch Gifte einer fünften Art eine Rolle, die aus an und für sich ungiftigen Substanzen der Bakterienleiber erst unter der Einwirkung der Körpersäfte gebildet werden. Wir werden sie, das Anaphylatoxin, erst im 15. Abschnitt behandeln können.

Wenn wir nun zunächst die Bedingungen betrachten, unter denen eine Giftwirkung im Körper in Erscheinung tritt, so können wir als erstes hervorheben, daß dazu immer eine bestimmte Konzentration des Giftes nötig ist. Denn jedes Gift kann in dem Maße verdünnt werden, daß eine merkbare Wirkung desselben ausbleibt. Wenn es sich also, wie bei den Toxinen, um eine spezifische Giftwirkung, die nur auf ganz bestimmte Organe wirkt, handelt, so können wir annehmen, daß diese dadurch bedingt sei, daß das Gift nach seiner Einführung in den Körper gerade in

diesen Organen sich ansammelt, so daß es dort nach einiger Zeit in größerer Konzentration vorhanden ist als in den übrigen Teilen des Körpers. Eine solche Ansammlung eines Giftes in bestimmten Organen oder Geweben kann bedingt sein durch seine Löslichkeit oder durch seine chemische Bindung. Dabei wollen wir den Begriff der Löslichkeit im weitesten Sinne fassen und auch die sogenannte feste Lösung und die Absorption darunter einbegreifen.

Ehrlich war der erste, der diese Erwägungen in bezug auf die Giftwirkungen überhaupt und auf die bekannten Toxine im besonderen anstellte, und er hat die Richtigkeit dieser Anschauungen durch seine Farbstoffversuche demonstriert. Wenn man nämlich bestimmte Farbstoffe in den Organismus einführt, so kann man nachweisen, daß sie in ganz bestimmten Zellen oder sogar Zellteilen sich ansammeln, z. B. das Methylenblau im Achsenzylinder der Nervenfasern. Später als Ehrlich hat Overton dieselbe Idee in noch ausführlicherer Weise und allgemeiner Anwendung ausgearbeitet und hat seine Theorie der Narkose auf der Vorstellung aufgebaut, daß gewisse Stoffe, die von ihm sogenannten lipoidlöslichen, aus den wässerigen Körperflüssigkeiten in die Zellen hineindiffundieren und sich dort anreichern, weil Lipoide ein wesentlicher Bestandteil der Zellen und insbesondere der Zellmembranen seien, und sich diese Stoffe nach dem Verteilungsgesetz und ihrer relativen Löslichkeit in wässerigen Flüssigkeiten und in den Lipoiden in diesen Zellmembranen aufspeichern müssen.

Ein ganz ähnlicher Vorgang wurde nun für das erste ziemlich rein dargestellte und genau untersuchte Toxin, das Tetanotoxin aus den Tetanusbazillen, durch Kitasato und Behring nachgewiesen. Wir kennen nämlich Tierarten, die gegen Tetanotoxin außerordentlich empfindlich sind, und andere, die eine natürliche Immunität dagegen besitzen. Spritzt man den ersteren Tetanotoxin in das Blut ein, so findet man, daß es bald daraus verschwindet, dagegen in dem Nervensystem dieser Tiere aufgespeichert wird. Dies kann man dadurch erkennen, daß man durch die Verimpfung von Nerven-, Hirn- oder Rückenmarksubstanz dieser Tiere in andere, dafür sehr empfindliche Individuen, z. B. weiße Mäuse, noch zur Vergiftung genügende Mengen des Tetanotoxins übertragen kann. Bei manchen unempfänglichen Tieren dagegen, der Schildkröte z. B., tritt diese Speicherung des Tetanotoxins im Nervengewebe nicht ein, hier kann man

dagegen auf ähnliche Weise nachweisen, daß es lange Zeit, tagelang, in ihrem Blute kreist. Es ist hier also eine ganz spezifische Beziehung des Nervensystems der gegen Tetanotoxin empfänglichen Tiere zu diesem Toxin nachzuweisen.

Wenn wir uns nun weiter überlegen, wie wohl die eigentümliche Inkubation der Giftwirkung zu erklären sei, so können wir dieselbe in verschiedene Komponenten zerlegen. Erstens nämlich wird eine gewisse Zeit nötig sein, bis durch die Speicherung in den giftempfindlichen Organen das Gift dort die nötige Konzentration erlangt hat. Die Zeit, die dazu nötig ist, wird natürlich von der Gesamtmenge des in den Organismus eingeführten Giftes abhängen, sie wird aber auch zweitens von dem Verteilungskoeffizienten abhängen, falls es sich um verschiedene Löslichkeit, oder von der Affinität, falls es sich um chemische Bindung des Giftes in dem empfänglichen Organ handelt. Außerdem wird sie aber auch von der Temperatur und anderen Nebenumständen abhängen, die einerseits die Löslichkeit in den verschiedenen Substraten, andererseits die Diffusions- und die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen. Einen solchen Einfluß haben beispielsweise Overton und Hans H. Mayer bei den narkotisch wirkenden Stoffen nachgewiesen [1]).

Außer der zur Speicherung nötigen Zeit kann aber auch noch die Zeit der spezifischen Einwirkung in Frage kommen, d. h. die Zeit, die von der Ansammlung des Giftes im empfindlichen Organ bis zur deutlich schädlichen Wirkung verstreicht. Diese Zeit ist im allgemeinen bei den chemisch wohldefinierten Giften sehr gering, gleich Null, zu setzen, so auch bei den Narkoticis. Bei den Toxinen dagegen müssen wir annehmen, daß dieser Zeitabschnitt wenigstens unter Umständen sehr lange dauert. Es ist also hier die Anwesenheit des Giftes im empfindlichen Organ mit dessen Wirkung noch nicht eng verbunden. Als schlagendstes Beispiel für diese auffallende Tatsache kann uns das Verhalten des Frosches gegenüber dem Tetanotoxin dienen, wie es durch Morgenroth erforscht worden ist. Wenn man dies einem Frosch einspritzt, so wird es auch bei ihm in der Nervensubstanz aufgespeichert, wie man einerseits durch sein Verschwinden aus dem Blut und andererseits durch Verimpfen der Nervensubstanz auf

[1]) Siehe R. Höber, Phys. Chem. d. Zelle u. Gewebe, 2. Aufl., S. 186ff.

empfindliche Tiere nachweisen kann. Gleichwohl hat dieses Gift in dem Nervensystem des gesunden Frosches zunächst gar keine merkbare Wirkung. Nur wenn wir den so schon vergifteten Frosch auf höhere Temperatur, 30° C, erwärmen, treten bei ihm die für die Giftwirkung charakteristischen Krämpfe ein, ebenso wie bei höheren Tieren, und auch dann erst nach längerer Zeit der Erwärmung. Ja, die Verhältnisse sind so eigentümlich, daß, wenn wir den Frosch mehrere Stunden auf der höheren Temperatur halten und ihn dann wieder abkühlen, ehe die Krämpfe zum Ausbruch gekommen sind, diese Krämpfe ausbleiben, solange der Frosch bei kühler Temperatur gehalten wird. Wenn wir ihn aber von neuem erwärmen, so treten die Krämpfe ein, und zwar um ebensoviel rascher, wie er schon vorher erwärmt war. Die vorhergehende Erwärmung hat also auch einen dauernden Effekt gehabt, und wir sehen ganz deutlich, daß neben der schon in der Kälte vor sich gegangenen Aufspeicherung des Tetanotoxins im Nervensystem noch ein zweiter, nur bei der höheren Temperatur und auch da noch langsam ablaufender Vorgang eintreten muß, der erst nach seiner Vollendung die krampferzeugende Wirkung in Erscheinung treten läßt.

Wenden wir uns jetzt den möglichen Erklärungen für eine natürliche Giftimmunität zu, also für die angeborene Unempfindlichkeit einer Tierart gegen bestimmte, auf andere mehr oder weniger nah verwandte Tiere wirkende Gifte. Erstlich kann diese darauf beruhen, daß die Gifte schon bei der Aufnahme in den Körper zerstört werden. Ein Beispiel dafür bietet uns die Mehrzahl der Toxine im Verdauungskanal. Dieselben Gifte, die, in kleinsten Mengen unter die Haut oder unmittelbar in das Blut gespritzt, tödliche Vergiftungen herbeiführen, können in großen Mengen durch den Mund genossen werden, ohne Schaden zu verursachen. Sie gehen auch nicht unzersetzt ab, sondern sie werden innerhalb des Verdauungskanals zerstört. So verhalten sich Tetanotoxin, Diphtherietoxin, Schlangengifte u. a.

Im zweiten Falle werden die Gifte in den empfindlichen Organen nicht gespeichert und entfalten daher auch dort keine Wirkung. Das ist z. B. der Fall bei der Schildkröte gegenüber dem Tetanotoxin, das hier nicht in dem Nervensystem gespeichert wird. Ähnlich, wenn auch nicht ganz so ausgesprochen, verhält sich das Huhn gegenüber demselben Toxin.

Der dritte Fall ist jener, daß zwar eine Speicherung eintritt, daß aber bei der betreffenden Tierart das Gewebe gegen eine Wirkung des Giftes unempfänglich ist. Diesen Fall haben wir bei dem Frosch unter normalen Bedingungen gegenüber dem Tetanotoxin schon kennen gelernt. Solange der Frosch nicht erhitzt wird, schadet ihm die Vergiftung seines Nervensystems mit Tetanotoxin durchaus nicht, es tritt eben einfach nicht in Wirksamkeit. Dieser Fall, daß die Wirksamkeit nicht allein vom Vorhandensein im empfindlichen Organ bedingt ist, kommt vermutlich nur bei den Giften, die wir als Toxine bezeichnen, vor.

Durch eine solche Speicherung aber können wir auch noch einen anderen Fall, nämlich den der geringen Empfindlichkeit, einer *relativen Immunität* also, erklären. Wenn nämlich gewisse Organe oder Gewebe des Körpers das Gift in viel höherem Maße speichern als jene, die für die Wirkung des Giftes empfänglich sind, so werden kleine, in den Organismus eingeführte Giftmengen sich größtenteils in diesem unempfindlichen Gewebe anhäufen und dadurch von den empfindlichen Organen abgelenkt werden. Erst wenn größere Mengen des Giftes eingeführt werden, wird auch in den letzteren eine genügende Konzentration desselben eintreten, um die Wirkung herbeizuführen. Dieser Fall der relativen Immunität ist verwirklicht beim Meerschweinchen und beim Kaninchen gegenüber dem Tetanotoxin. Wir brauchen, um diese Tiere in demselben Maße zu vergiften, auf das Körpergewicht berechnet, größere Mengen Tetanotoxin als für die meisten anderen Säugetiere. Ehrlich hat nachgewiesen, daß bei diesen Tieren nicht nur das Nervensystem, sondern auch andere Organe, die Leber z. B., in hohem Maße die Fähigkeit haben, Tetanotoxin zu binden. Diese Aufspeicherung des Tetanotoxins in der Leber führt aber keine oder jedenfalls durchaus nicht so deutliche und gefährliche Folgen herbei, wie die Aufspeicherung im Zentralnervensystem.

Eine vierte Möglichkeit ist, daß zwar die Speicherung des Giftes in dem empfindlichen Organ eintritt, zugleich mit ihr aber auch eine Zerstörung desselben. Dieser eigentümliche Fall ist z. B. verwirklicht bei dem Schneckenherz gegenüber dem Alkaloid Strychnin. Das Strychnin ist bekanntlich ein auf alle Nervenzellen stark wirkendes Gift, das aber gar keine Wirkung auf das doch ebenfalls von Nervenzellen regulierte Schneckenherz ausübt, und, wie man nachweisen kann, wird das Strychnin im Schneckenherz zerstört.

IV. Toxin und Antitoxin. Seitenkettentheorie.

Wir haben die Hilfsmittel des Organismus, sich aller möglichen Bakterien zu erwehren, und die Gründe, die die angeborene Unempfindlichkeit gegenüber Giften erklären können, betrachtet. Nun wenden wir uns zur Betrachtung der erworbenen Immunität, und zwar wollen wir die natürlich erworbene Immunität, d. h. die nach dem Überstehen einer Krankheit eintretende, zunächst außer acht lassen und uns an die Erfahrungen bei Laboratoriumsversuchen halten, in denen man künstlich die Immunität herbeizuführen sucht. Diese künstliche Immunisierung gelingt in den verschiedenen Fällen auf verschiedenen Wegen. Erstens, indem man kleine, ungefährliche Dosen eines Krankheitserregers verimpft. Das geht natürlich nur, wenn es sich nicht um einen sehr virulenten Erreger oder ein sehr empfindliches Tier handelt. Nach Ablauf einer gewissen Zeit, nach der ersten oder den wiederholten Impfungen, kann man dann finden, daß das so vorbereitete Tier auch große Dosen des Erregers, die für ein nicht vorbereitetes Tier der gleichen Art krankheiterregend wirken, gut vertragen kann. Ist der Krankheitserreger sehr virulent oder das zu immunisierende Tier sehr empfänglich, so kann man versuchen, nicht die Menge des Impfstoffes zu vermindern, sondern den Krankheitserreger abzuschwächen. Dieses ist der Weg, den Pasteur in seinen grundlegenden Versuchen über die Immunisierung mit Bakterien eingeschlagen hat. Welche Mittel zur Abschwächung der Bakterien in Frage kommen, das ist schon im ersten Kapitel angeführt worden.

Ein dritter Weg, den zu versuchen eine naheliegende Folge der Abschwächungsversuche war, ist die Immunisierung mit den abgetöteten Krankheitserregern. Hier führen wir also nicht mehr die lebenden Bakterien in den Körper ein, können also nicht von einer auch noch so geringen künstlich erzeugten Infektionskrankheit als der Ursache der Immunisierung sprechen, sondern es müssen chemische Stoffe sein, die in den toten Bakterien enthalten sind, die die Immunisierung herbeiführen.

Von diesem Vorgehen war es nur ein Schritt zu dem anderen Verfahren, nicht die vollständigen abgetöteten Bakterien, sondern irgendwelche gereinigte Substanz aus ihnen zur Immunisierung

zu verwenden. Das hat man mit den Bakterienproteïnen, die wir unter den Bakteriengiftstoffen aufführten, versucht. Wenn auch auf diese Weise keine besonderen Erfolge erzielt wurden, so sind diese Versuche doch wichtig, indem sie überleiteten zu den folgenden, nämlich nicht die Bakterienproteïne, die man als nicht so sehr giftig und nicht so sehr spezifisch erkannt hatte, sondern die Toxine zur Immunisierung zu verwenden. Die ersten Versuche in dieser Richtung mißlangen jedoch. Entweder blieb die allergeringste Toxinmenge, die man den Versuchstieren gab, ganz unwirksam, oder, wenn man die Grenze der Wirksamkeit überschritt, so führte sie auch meist den Tod herbei. Solche Dosen zu finden, die ein vorübergehendes Unwohlsein und damit eine günstige Reaktion herbeiführen, schien kaum möglich; auch deshalb nicht, weil man nach der wiederholten Einführung sehr kleiner, an sich unwirksamer Dosen, wenn auch mit Pausen, bei den kleinen Versuchstieren eine Summierung derselben, ja eine Steigerung der Wirkung bis zur tödlichen beobachtete, eine Erscheinung, die wir später, im 13. Abschnitt ausführlicher behandeln werden. C. Fränkel, Behring und Roux waren es, die hier einen Weg zum Weiterkommen fanden. Sie versuchten nämlich, ähnlich wie die lebenden Bakterien auch die so gefährlichen Toxine durch Mißhandlung abzuschwächen. Eine solche Abschwächung gelang, wenn man die Toxinlösungen vorsichtig erhitzte und wenn man sie mit Jod oder mit Jodtrichloridlösung versetzte. Nach der Verimpfung solcher irgendwie chemisch veränderter Toxine gelang es, bei kleinen Versuchstieren eine *Grundimmunität* herzustellen, so daß sie nun, wenn auch sehr kleine, so doch für andere Tiere ihrer Art tödliche Dosen des Toxins vertrugen. Sobald dieser Grad der künstlichen Immunität gegen Toxin erreicht war, gelang es nun auch, durch schrittweise Steigerung der Toxindosen einen hohen Grad der Immunität herbeizuführen. Die ersten praktisch bedeutungsvollen Erfolge hatte Behring in dieser Hinsicht gegenüber dem Tetanotoxin und dem Diphtherietoxin.

Neben den so in ihrer logischen Folge skizzierten Versuchen zur aktiven Immunisierung hatte man auch noch einen anderen Weg versucht, der zurückzuführen ist auf die in genialer Weise, gewissermaßen intuitiv von Pasteur erkannte Impfmethode zur Behandlung der Hundswut. Diese besteht darin, daß das längere oder kürzere Zeit getrocknete Rückenmark von an der Hundswut

verendeten Kaninchen auf Menschen oder zu schützende Tiere wiederholt und in steigenden Gaben verimpft wird. Es stellt frisch einen höchst virulenten Infektionsstoff dar, im getrockneten Zustand aber ist es ungefährlich und wirkt immunisierend. Man kann sagen, daß diese zur Heilbehandlung so segensreich gewordene Methode mehr durch Intuition als nach den Regeln der wissenschaftlichen Logik erfunden worden sei, da wir ja auch heute noch den Erreger der Hundswut kaum kennen, und da diese Behandlungsweise lange vor den zahlreichen Erfahrungen über künstliche Immunisierung, die wir jetzt besitzen, erdacht wurde. Da sie aber um das Jahr 1890 schon bekannt und erprobt war, so lag es nahe, in Analogie zu ihr die Immunisierung auch gegen andere Infektionskrankheiten zu versuchen, dadurch, daß man abgeschwächte Erreger zugleich mit dem Gewebssafte weniger empfänglicher Tiere verimpfte. Die Erfolge, die man im Experiment bei solchen Versuchen hatte, mußten zu dem Versuch anspornen, mit dem Serum immunisierter Tiere allein eine Schutzwirkung bei hoch empfänglichen und nicht nur gegen die Erreger, sondern auch gegenüber den Toxinen zu erzeugen. Zu gleicher Zeit und unabhängig voneinander taten Behring und Roux diesen Schritt und damit entdeckten sie die Methode der *passiven Immunisierung*, die aus ihrer Hand als die segensreiche Heilserumbehandlung der Diphtherie sehr bald in die Praxis trat.

Dadurch also, daß es gelang, mit dem Blutserum hoch immunisierter Tiere — und zwar waren diese Tiere auf die oben angegebene Weise gegen Toxine immunisiert worden — andere Tiere gegen die schädliche Wirkung mehrfach tödlicher Toxindosen zu schützen, war erwiesen, daß in diesem Blutserum eine die Toxinwirkung aufhebende Substanz enthalten sein muß, und diese Substanz hat den Namen *Antitoxin* erhalten.

Es erhebt sich nun sogleich die Frage, was für eine Substanz ist dieses *Antitoxin* und auf welche Weise wirkt es?

Die Konstitution des Antitoxins ist uns heute noch unbekannt. Wir wissen nur, daß sein Molekül viel größer zu sein scheint, als das des Toxins, gegen das es wirkt. Vielleicht handelt es sich um Körper aus der Eiweißklasse. Chemisch können wir das Antitoxin also nicht definieren, sondern nur durch seine Wirkung, und zwar durch seine spezifische Wirkung. Jedes Antitoxin hat nämlich die Fähigkeit, nur das eine Toxin, mit dem jenes Tier,

aus dem es gewonnen ist, immunisiert war, in seiner Wirkung aufzuheben. Gegen andere Toxine ist es unwirksam und auch in den größten Dosen hat es sonst keinerlei Wirkung, die nicht auch das betreffende Blutserum eines normalen Tieres der Art, aus der es stammt, haben würde.

Es ist sehr verständlich, daß die Versuche, die Antitoxinwirkung zu erklären, an diese außerordentliche Spezifität anknüpften. Am nächsten lag die Vermutung, daß ein genetischer Zusammenhang zwischen dem Toxin und dem Antitoxin bestehe. Das Toxin war bei der Immunisierung in steigenden Dosen in den Organismus des Tieres eingeführt und ein ganz spezifischer Stoff, das Antitoxin, war in diesem gebildet worden. Also sollte letzteres aus dem ersteren entstanden sein. Diese Anschauung hat einige Zeit großen Anklang gefunden, bis sie als ganz unmöglich erwiesen wurde durch die Feststellung, daß die Mengen Antitoxin, die im Organismus gebildet werden, außerordentlich viel größer sein können als die Mengen Toxin, die in ihn eingeführt waren. So hat Knorr, 1895, beobachten können, daß im Blute eines Pferdes mindestens 100 000 mal so viel Antitoxin neu auftrat, als nötig war, die eingeimpfte Menge Tetanotoxin unwirksam zu machen.

Nachdem diese Hypothese, nach der die spezifische Wirksamkeit des Antitoxins gewissermaßen als aus seiner Herkunft prästabiliert angenommen wurde, abgetan war, wandte man sich erneut der Frage zu, welche Beziehungen denn bei der Wirkung des Antitoxins zwischen ihm und dem Toxin bestehen. Es waren drei Möglichkeiten vorhanden. Zerstört das Antitoxin das Toxin, verändert es dasselbe in der Weise, daß es die Gewebe nicht schädigen kann, oder verbindet es sich mit den Geweben oder den Zellen, um sie unempfindlich zu machen gegenüber der Toxinwirkung?

Diese Untersuchungen wurden außerordentlich gefördert dadurch, daß Ehrlich die oben schon angeführten, aus höheren Pflanzen stammenden Toxine und ihre Antitoxine erkannte und darstellte, denn mit ihnen war es möglich, nicht nur Tierversuche anzustellen, deren Verlauf mannigfaltigen Wechselfällen ausgesetzt ist, sondern auch im Reagenzglas quantitative Versuche zu machen. Das Ricin nämlich hat die eigentümliche Wirkung, rote Blutkörperchen so zu verändern, daß sie sich zusammenballen, daß sie nicht mehr wie im flüssigen, ruhenden Blut die sogenannten Geld-

rollen bilden, sondern sich zu festen, größeren Klumpen vereinigen, die dem Blut bei mikroskopischer Betrachtung ein ganz eigentümliches Aussehen geben und die dazu führen, daß die Blutflüssigkeit sich durch Sedimentieren der Klumpen allmählich klärt, wenn man den Versuch im defibrinierten Blut anstellt. Diese Ricinwirkung wird nun ebenfalls aufgehoben durch den Zusatz eines spezifischen Antitoxins, d. h. durch das Serum eines Tieres, das durch wiederholte Einspritzung von steigenden Dosen Ricin immunisiert worden ist. Durch solche Beobachtungen im Reagenzglas und zugleich durch Tierversuche gelang es nun zunächst, nachzuweisen, daß das Antitoxin nicht etwa nach Art eines Fermentes wirkt. Für dieses ist ja charakteristisch, daß der Grad der Wirkung nicht unmittelbar proportional ist der Menge des vorhandenen Fermentes, daß dieses bei seiner Wirkung nicht verschwindet, sondern sehr kleine Fermentmengen in genügend langer Zeit auch sehr große Mengen der Stoffe, auf die sie wirken, umsetzen können. Derart sind die Beziehungen von Toxin und Antitoxin nicht, sondern es ließ sich nachweisen, daß eine bestimmte Antitoxinmenge immer eine ganz bestimmte Toxinmenge unwirksam zu machen vermag. Auf die Methode und die Schwierigkeiten dieser Versuche werden wir später noch eingehen müssen. Zunächst können wir das Resultat der Versuche von Behring und Ehrlich hier festhalten, daß man zwischen einem bestimmten antitoxinhaltigen Serum und einer toxinhaltigen Flüssigkeit ein ganz bestimmtes Wertverhältnis feststellen kann, und daß man andere Toxinlösungen und andere antitoxische Sera durch Vergleiche mit den zuerst erprobten Flüssigkeiten in ihrem Toxin- oder Antitoxingehalt messen kann.

Die zweite Feststellung, die gelang über die Wirkungsart von Toxin und Antitoxin, war die Erkenntnis, daß sich das Toxin, nachdem es durch das Antitoxin unwirksam gemacht worden ist, in manchen Fällen wenigstens wieder von diesem trennen und in wirksamer Form zurückgewinnen läßt. Dies geschah durch Erhitzung in schwach saurer Lösung bei Schlangengiften und bei dem Pyocyaneustoxin. Wir haben im vorigen Kapitel gesagt, daß die Toxine gegen Erhitzen recht empfindlich sind und meist beträchtlich unter der Temperatur des siedenden Wassers schon unwirksam werden. Die Antitoxine aber sind noch empfindlicher wie sie. Schon zwischen 55 und 65° werden sie bei einer Ein-

wirkung, die eine Viertelstunde oder länger dauert, so gut wie völlig zerstört. Bei Schlangengift gelang es nun Roux und Calmette und später beim Pyocyaneustoxin Behring, durch vorsichtiges Erhitzen der unwirksamen Toxin-Antitoxinmischung dieselbe wieder giftig zu machen. Und etwas Ähnliches gelang den Engländern Martin und Cherry, indem sie solche Gemische durch sehr dichte Filter filtrierten; während die aufgegebene Flüssigkeit unwirksam war, war das Filtrat wieder giftig. Freilich fallen viele, doch nicht alle solche Versuche nur dann in diesem Sinne aus, wenn die beiden Stoffe nicht allzulange im Gemisch aufeinander einwirken, ehe ihre Trennung versucht wird, eine Erfahrung, die wir später noch näher würdigen werden.

Aus diesen Versuchen also geht klar hervor, daß das Antitoxin nicht etwa das Toxin zerstört hat, wenn eine frisch bereitete Antitoxin-Toxinmischung bei der Einimpfung ganz wirkungslos bleibt, was wohl die nächstliegende Annahme gewesen war. Andere Versuche lehrten, daß man auch nicht annehmen dürfe, daß das Antitoxin sich zunächst mit den Zellen verbinde und diese widerstandsfähiger mache. Denn es ist dieselbe Antitoxinmenge viel wirksamer, wenn man sie vor der Verimpfung mit dem zu neutralisierenden Toxin im Glase mischt und kurze Zeit stehen läßt, als wenn man sie entsprechende Zeit vor der Toxinimpfung dem Tiere einspritzt oder, bei den Reagenzglasversuchen, die Blutkörperchen im voraus mit dem Antiricin behandelt.

Aus diesen Tatsachen also schloß Ehrlich, daß die Wirkung des Antitoxins auf das Toxin in einer chemischen Bindung bestehen müsse, durch die das Toxin unfähig gemacht würde, auf die Zellen schädlich zu wirken. Ähnlich etwa, wie wenn man eine ätzende Säure vor ihrer Einführung in den Körper mit einer entsprechenden Menge Alkali neutralisiert.

Sobald man sich mit dieser Vorstellung vertraut gemacht hat, erhebt sich die Frage: wieso wird denn nun ein chemisch spezifisch reagierender Körper vom Organismus produziert? Wir haben in dem vorhergehenden Abschnitt schon die Vorstellungen berührt, die man sich von der spezifischen Wirkung der Gifte auf bestimmte Gewebe machen kann, daß es sich entweder um eine spezifische Löslichkeit der Gifte oder um eine spezifische Bindung handeln muß, die ihre Speicherung in den Organen oder Gewebsteilen, auf die sie wirken, herbeiführt. Ehrlich hatte sich schon in den auf

diese Frage gerichteten Arbeiten für die chemische Bindung entschieden, und er hatte sich eine damit zusammenhängende Vorstellung über den Mechanismus der Zell- und Protoplasmaernährung überhaupt gebildet. Er stellt sich nämlich das lebende Eiweiß als eine außerordentlich verwickelt gebaute chemische Substanz vor, die einen als ziemlich beständig anzusehenden Eiweißkern (im chemischen, durchaus nicht im histiologischen Sinne) und zahlreiche *Seitenketten* besitzt. Dieser Name Seitenketten ist hergenommen aus den Strukturbildern der organischen Chemie, wo wir ja auch die Hauptkohlenstoffkette der aliphatischen Reihe oder die einfacheren oder zusammengesetzten Ringe der aromatischen Körper als den Kern und die durch Substitution darin einzuführenden mannigfachen Seitenketten unterscheiden. So wie nun bei diesen Körpern die an bestimmten Stellen befindlichen Seitenketten häufig ganz spezifische Reaktionen bedingen, so stellt sich Ehrlich auch die Seitenketten des Eiweißkerns als sehr reaktionsfähig vor. Dadurch, daß sie mit den Nahrungsstoffen, die in der die Zellen umspülenden Flüssigkeit gelöst sind, Reaktionen eingehen, sollen sie gewissermaßen diese abfangen und in dem Protoplasma verankern. Sobald dies geschehen sei, würden die Nahrungsstoffe in die eigentümlichen, für das lebende Protoplasma charakteristischen endomolekularen Umsetzungen einbezogen, d. h. also assimiliert. Da aber die Zellen beständig neue Nahrungsstoffe binden, so würden solche Seitenketten, nachdem die einen ihre Funktion erfüllt hätten, immer wieder von neuem gebildet, um neue Nahrungsstoffe abzufangen. Diese Seitenketten nennt Ehrlich deshalb *Rezeptoren*.

Ehrlich nimmt nun an, daß die Toxine, die eine so ganz spezifische Beziehung zu gewissen Zellarten zeigen, zufällig eine Affinität besitzen zu Rezeptoren, die nur im Protoplasma dieser Zellart vorkommen. Sie werden also, wenn sie in die Gewebsflüssigkeit eingeführt sind, nur an diesen Zellen verankert und dort allmählich gespeichert werden. Die Folgen aber sind in diesem Falle eigentümliche, für die Zelle schädliche, eben weil es sich nicht um Nahrungsstoffe, sondern um Toxine handelt. Die Zelle vermag nämlich nicht diese Atomkomplexe, die Toxine, zu assimilieren, sondern im Gegenteil, sie bewirken eine Hemmung oder Störung des chemischen Mechanismus der Zelle. Die Seitenketten, an die sie gebunden sind, bleiben nach Ehrlichs Vorstellung dauernd von ihnen besetzt und aus dem weiteren Stoff-

wechsel der Zelle ausgeschaltet. Wenn nun aber diese Giftwirkung der Toxine nicht so weit gehe, das betreffende Protoplasma, die Zelle, abzutöten, so reagiere diese auf die Schädigung dadurch, daß die betreffenden Rezeptoren in vermehrtem Maße neu gebildet und im Überschuß an die umgebende Flüssigkeit abgegeben werden. Warum und wieso dies geschehe, in dieser Frage liegt der schwächste Punkt dieses ganzen Hypothesengebäudes. Ehrlich ist hier beeinflußt durch eine aus der Erfahrung des pathologischen Anatomen geschöpfte Hypothese von Karl Weigert, daß bei der Zerstörung eines Körpergewebes oder einer bestimmten Zellart der Wiederersatz bei sonst günstigen Bedingungen immer in einem Übermaß geschehe, so daß nicht nur die gerissene Lücke ausgefüllt, sondern eine gewisse Hypertrophie des Organs oder Hyperproduktion der Zellart herbeigeführt werde. Auch dies ist eine nur aus der Erfahrung und auch da nicht unmittelbar geschöpfte Annahme, und ihre Übertragung auf den Mechanismus des Protoplasmas und die hypothetischen Seitenketten ist ein willkürlicher, auf keine Notwendigkeit oder anschauliche Beobachtung gestützter Analogieschluß.

Sei dem aber wie ihm wolle, Ehrlich war zu der Vorstellung gelangt, daß es die freien Rezeptoren seien, die in das Serum abgestoßen als Antitoxin wirken. Denn Ehrlichs Annahme ist nun weiter die folgende: Wenn die freien Rezeptoren, die im Überschuß von den geschädigten Zellen gebildet werden, in das Serum abgestoßen sind, so verbinden sie sich chemisch mit dort vorhandenem Toxin, wie sie das ja auch innerhalb des Protoplasmas zu tun befähigt waren. Diese Verbindung Antitoxin–Toxin aber besitzt nun keine freie Affinität mehr, mit der sie im Protoplasma gebunden werden könnte. Infolgedessen tritt die gefährliche Speicherung des Toxins innerhalb der Zellen und seine schädliche Wirkung innerhalb des Zellchemismus, wo es etwa wirken würde wie ein Stein innerhalb einer Turbine, nicht mehr ein; das Toxin ist neutralisiert und ungiftig geworden.

Und diese Vorstellung ist jedenfalls sehr fruchtbar geworden und hat sich als brauchbar zur Erklärung vieler Beobachtungen erwiesen. Wenn wir sie von den Einzelheiten des Ehrlichschen Hypothesenbaues, die zu ihrer Entstehung geführt haben, befreien, so können wir das Wesentliche an ihr in der Form ausdrücken, in der es Behring ausgesprochen hat: *Dasselbe, was in der*

Zelle Ursache der Giftwirkung ist, ist im Serum ein Schutz für die Zelle.

Ehrlich war, wie oben ausgeführt ist, schon vor seinen Untersuchungen über Toxin und Antitoxin zu den Grundhypothesen seiner Theorie gekommen. Er hat sie aber dann in bezug auf die Toxine noch ausgebaut durch anschauliche Bilder, und wir wollen uns mit diesen Bildern sogleich vertraut machen, weil sie das beste Hilfsmittel sind, in der Fülle der Tatsachen der Immunitätstheorie zunächst einen Leitfaden zu gewinnen, um sie zu gruppieren. Wir sahen, daß die Toxine einen ganz besonderen chemischen Bau, eine besondere Affinität haben müssen, um an den Zellen verankert zu werden. Wie aber Behring gefunden hatte, kann man ja Toxine durch chemische Einwirkung in ihrer Wirksamkeit schädigen, doch so, daß sie die immunisierende Wirksamkeit behalten. Ehrlich nahm also an, daß die Auslösung der Immunisierung und die Giftwirkung nicht untrennbar verbunden seien, daß die Ursache der letzteren zerstörbar sei unter Erhaltung der ersteren. Deshalb nahm er an, daß das Toxinmolekül selber teilbar sein müsse in mindestens zwei Abschnitte, die als die *haptophore* und die *toxophore*, die bindungvermittelnde und die giftig wirkende *Gruppe* zu trennen seien. Man kann sich diese beiden Atomkomplexe unmittelbar zum Molekül verbunden denken oder mittels eines indifferenten Kerns. Wenn nun an einem Toxin durch chemische Einwirkung die toxophore Gruppe zerstört oder verändert, die haptophore aber unberührt gelassen wird, so wird ein solches Toxin nicht mehr die Giftwirkung auf die Zelle ausüben, wohl aber wird es noch mittels seiner haptophoren Gruppe an dem betreffenden Rezeptor der Zelle verankert werden, und diese Verankerung wird, was auch das weitere Schicksal des Toxinmoleküls sein mag, zu einer Neubildung und unter Umständen zu einer Überproduktion und Abstoßung der betreffenden Rezeptoren führen. Das so veränderte Toxin also wird die Immunisierung, die Antitoxinbildung veranlassen können. Ein solches nur in seiner toxophoren Gruppe verändertes Toxin nennt Ehrlich ein *Toxoid*.

Wir werden im folgenden noch eine ganze Menge derartiger, nur durch ihre Wirkung innerhalb des Organismus oder der Versuche erkennbarer und definierbarer Körper und Körperarten mit verschiedenen Namen kennen lernen. Für denjenigen, der sich

neu mit der Immunitätsforschung vertraut machen will, ist es eine überwältigende Mannigfaltigkeit von neuen Stoffen und ihren Abarten, von Namen und Bildern. Und alle diese Stoffe sind nicht chemisch definiert oder rein darstellbar, sondern eben nur durch ihre Wirkung nachzuweisen, ja, viele von ihnen sind auch nicht in einfachen Versuchen erkennbar, sondern nur mittelbar, nur durch ihre Wirkung auf andere, ebenfalls wieder hypothetische Körper, zu definieren. In einem kritischen Kopfe wird dadurch die Vorstellung erweckt, daß es sich hier um einen riesenhaften Hypothesenbau, um ein Kartenhaus handele, das zusammenfallen müsse, wenn man nur eine der luftigen Grundhypothesen herauszieht. Es scheint so, als ob jeder dieser besonders benannten Stoffe eine neue ad hoc geschaffene Hypothese sei.

Einer solchen Kritik, die zu der Abweisung der Ehrlichschen Anschauungen als unwissenschaftlicher Phantasien führen muß, ist nun zunächst entgegenzuhalten, daß die übergroße Zahl von verschiedenen Antikörpern und ihren Abarten, die Ehrlich annimmt, nicht nur entstanden ist durch das Bedürfnis, ursprünglich unzureichende Hypothesen immer wieder zu ergänzen, sondern daß sie im Gegenteil eine logisch notwendige Folgerung seiner Grundhypothese sind. Denn diese Grundhypothese ist die, daß die Nahrungsstoffe an der Zelle chemisch gebunden werden, ehe sie im Protoplasma assimiliert werden können. Dieser Nahrungsstoffe aber muß es im chemischen Sinne eine außerordentlich große, nicht faßbare Zahl geben, denn wir sehen ja, daß die verschiedenen Organismen den größeren Teil aller der nicht abzählbar vielen, sowohl der schon bekannten wie der neuen, vom synthetischen Chemiker dargestellten oder noch darzustellenden Körper der organischen Chemie in ihren Stoffwechsel einbeziehen und sie innerhalb des Körpers verändern können. Der Ausbau der Immunitätslehre im Ehrlichschen Sinne, der uns die außerordentliche Mannigfaltigkeit spezifischer, im Körper reagierender Stoffe kennen gelehrt hat, kann deshalb aufgefaßt werden als ein großartiger Beweis für die Richtigkeit seiner Grundvorstellung. Im Beiwerk mag außerordentlich viel provisorisch und für die Dauer nicht haltbar sein, die Grundvorstellung kann deshalb doch wahr und dauernd nützlich sein.

In diesem Sinne, nämlich, daß es sich hier nicht nur um die Erklärung der Wirkung von Toxinen und Antitoxinen, sondern um

viel allgemeinere, innerhalb des lebenden Organismus vor sich gehende Reaktionen handele, hat man die zwei Begriffe der *Antigene* und der *Antikörper* geschaffen. Als Antigene bezeichnen wir alle jene Stoffe, die bei ihrer Einführung in einen lebenden Organismus die Bildung ganz spezifischer, nur auf sie wirkender Antikörper hervorrufen, womit denn auch diese letzteren definiert sind. Nach Ehrlichs Vorstellungen sind also die Antigene alle jene Stoffe, die mit einer haptophoren Gruppe an irgend einem Zellrezeptor verankert werden können und dabei zu einer Überproduktion und Ausstoßung dieses Zellrezeptors in die Gewebsflüssigkeit und das Blut führen. Die eigentlichen Zellnährstoffe sind solche Antigene nicht, denn sie werden zwar auch nach Ehrlichs Vorstellungen an Rezeptoren der Zelle gebunden, aber durch ihre Einbeziehung in den Chemismus des Protoplasmas, durch ihre Assimilation werden die betreffenden Rezeptoren bald wieder frei, und das Protoplasma reagiert nicht durch die Bildung eines Überschusses und die Abstoßung dieser Rezeptoren auf die Berührung mit diesen Nährstoffen. Andererseits sind auch jene Stoffe keine Antigene, die überhaupt keine chemische Bindung mit dem lebenden Protoplasma eingehen, oder die, wenn sie auch chemisch noch so reaktionsfähig sein mögen, bei dieser Reaktion das Protoplasma sofort töten. Also ist es leicht verständlich, daß die chemisch wohl definierten, verhältnismäßig einfach gebauten Stoffe, wie Säuren, Alkalien oder die lipoidlöslichen Gifte keine solche Antigene sind.

Neuerdings hat Ehrlich, hauptsächlich auf Grund von Beobachtungen an einzelligen Blutparasiten, den Trypanosomen, die Lehre von den Rezeptoren weiter ausgebaut; er glaubt auch das Bestehen charakteristischer Rezeptoren zur Bindung einfacher anorganischer Radikale nachweisen zu können, der *Chemorezeptoren*, die aber nicht als freie Bestandteile vorkommen und weiter von solchen Rezeptoren, die bei übermäßiger Inanspruchnahme durch Stoffe, die sie binden und die für die Zelle giftig sind, nicht im Übermaß, sondern im Gegenteil gar nicht mehr gebildet werden, so daß also der anormale Reiz durch *Rezeptorenschwund* beantwortet wird. An der Definition der Antigene wird durch beide Annahmen nichts geändert.

Wir sehen also, daß die Erfahrungen der Immunitätslehre in einem gewissen Sinne als Bestätigungen der Ehrlichschen Grund-

hypothese aufgefaßt werden können. Die letztere hat aber eine außerordentlich große Bedeutung für die theoretische Biologie überhaupt, und so wird durch sie die Immunitätslehre, die man zunächst nur für ein Kapitel der allgemeinen Pathologie und für eine Hilfswissenschaft der Therapie halten möchte, in enge Beziehung gesetzt zu der physiologischen Chemie und der Physiologie überhaupt.

V. Wesen und Bedingungen der Bakterienagglutination.

In dem vorigen Kapitel haben wir gesehen, daß nach Ehrlichs Theorien eine unbegrenzte Anzahl von Antigenen fähig sein sollte, im Organismus die Bildung spezifischer Antikörper anzuregen; und zwar können diese Antikörper noch zahlreicher sein als die Antigene, denn es ist ja denkbar, daß gegen dasselbe Antigen verschiedenartige Körperzellen oder verschiedene Organismen Antikörper bilden, die zwar beide spezifisch mit dem Antigen reagieren, aber unter sich in ihren Eigenschaften oder in der Art, wie sie auf das Antigen wirken, verschieden sind. Wir haben weiter gesehen, daß die bisherige Erfahrung, die uns in verhältnismäßig kurzer Zeit schon eine sehr große Anzahl unterscheidbarer Antikörper kennen gelehrt hat, diese theoretischen Anschauungen zu bekräftigen geeignet ist.

Wenn wir uns nun zu den einzelnen Antikörpern wenden, so müssen wir sie zunächst voneinander unterscheiden und in natürliche Gruppen einteilen. Diese Einteilung geschieht in erster Linie nach den Antigenen, gegen die sie gerichtet sind. Da können wir also vor allem solche Antikörper unterscheiden, die durch gelöste Antigene hervorgerufen werden, also durch Toxine oder die spezifischen Bestandteile eines Tierserums und ähnliches, und solche, die durch Einführung geformter Körper, d. h. lebender oder toter Zellen, erzeugt werden und auf diese wirken. Von den letzteren werden uns die gegen Bakterien gerichteten am meisten interessieren. Sie sind vielartig, und wir können sie wieder einteilen nach der Art, wie sie auf die betreffenden Bakterien (oder diesen entsprechende Zellen) wirken. Nämlich in Agglutinine, die die Bakterien zum Verklumpen bringen, in Lysine, die sie auflösen, gewissermaßen verdauen, in Opsonine, die sie zur Phagozytose vorbereiten.

Wir untersuchen zunächst die *Agglutinine*. Die erste Beobachtung, in der ihre Wirkung genauer erkannt und als eine besonders spezifische beschrieben wurde, wurde von Gruber und Durham 1895 gemacht. Sie bestand in folgendem: Wenn man gewisse Bakterienarten in einer ihnen zusagenden Flüssigkeit aufschwemmt, so hat man unter dem Mikroskop das Bild eines tanzenden Mückenschwarmes, d. h. die Bakterien sind fast alle einzeln und zum größeren Teil mehr oder weniger lebhaft eigenbeweglich. Wenn einzelne dieser eigenbeweglichen Bakterien sich bei ihrem Herumschwärmen berühren, so fahren sie rasch wieder auseinander. Makroskopisch stellen solche Aufschwemmungen mehr oder weniger getrübte Flüssigkeiten dar, die aber gleichmäßig, makroskopisch nicht auflösbar, getrübt bleiben. Fügt man nun einer solchen Aufschwemmung etwas Serum eines gegen das betreffende Bakterium immunisierten Tieres hinzu, so kann man makroskopisch nach einiger Zeit, und wenn man die Aufschwemmung bei Bruttemperatur hält, schon bald bemerken, daß sich in der Flüssigkeit Flocken bilden, daß die Trübung zwischen den Flocken abnimmt, und nach einigen Stunden kann die Flüssigkeit vollständig geklärt sein, indem sich die Flocken, die zuerst eben mit der Lupe erkennbar waren, zu immer größeren Klümpchen vereinigt und auf den Boden abgesetzt haben. Beobachtet man den Vorgang mikroskopisch, so sieht man, wenn man von vornherein verhältnismäßig viel des agglutinierenden Serums zusetzt, oft sofort eine Lähmung bei allen beweglichen Bakterien eintreten. Hat man weniger Serum genommen, so bemerkt man diese nicht, im Gegenteil scheint zuweilen in der ersten Zeit der Reaktion die Eigenbeweglichkeit der Bakterien eher gesteigert zu sein. Wenn aber nun bei ihrem Herumschwärmen solche Bakterien aufeinanderstoßen, so fahren sie nicht wieder auseinander, sondern bleiben aneinander kleben, so daß sich sehr bald kleine Häufchen bilden, die immerfort wachsen, sobald sie mit sich bewegenden oder auch mit nicht eigenbeweglichen, aber in Brownscher Molekularbewegung hin und her zitternden Bakterien in Berührung kommen. Nicht selten sieht man, daß einzelne Bakterien, die an einem solchen Haufen kleben bleiben, noch sehr lebhaft sich zu bewegen suchen, gewissermaßen zappeln mit dem freien Ende, ohne sich jedoch von den anderen Bakterien wieder losreißen zu können. Erst nach einiger Zeit erlahmen ihre Bewegungen und

sie werden in den Haufen so hineingezogen, daß kein freies Ende mehr hervorsieht. Auch mikroskopisch kann man bei dem Fortschreiten des Vorganges beobachten, daß sich die Flüssigkeit vollständig klärt, und sich alle Bakterien in Häufchen sammeln; diese Häufchen verschmelzen miteinander zu größeren Haufen, im mikroskopischen Präparat freilich nur dann, wenn Strömungen der Flüssigkeit vorkommen, die sie miteinander in Berührung bringen. Tritt bei sehr starker Konzentration des wirkenden Serums momentan eine Lähmung aller Bakterien ein, so bilden sich häufig nur verhältnismäßig kleine Häufchen, vielleicht weil die Bakterien im Präparat kaum miteinander in Berührung kommen. Ähnliche Veränderungen lassen sich auch an gleichmäßigen Aufschwemmungen nicht eigenbeweglicher Bakterien beobachten.

Die auffallendste Eigentümlichkeit dieses Vorganges ist nun seine Spezifität. Denn, wie Gruber und Durham gleich mitteilten, tritt diese Erscheinung nicht ein, wenn man das Serum eines normalen Tieres derselben Art der Bakterienaufschwemmung zufügt, sondern nur dann, wenn man Immunserum nimmt. Zweitens wirkt dieses Immunserum auch nicht auf verschiedene Bakterienarten, sondern nur auf jene, mit welcher das Tier immunisiert worden ist. Infolgedessen hat diese Reaktion eine weitgehende praktische, d. h. diagnostische Bedeutung erlangt, und zwar kann man sie in doppeltem Sinne verwerten, ebenso wie eine chemische Fällungsreaktion, z. B. die Fällung eines Silbersalzes mit Chlorwasserstoffsäure oder einem ihrer Salze, sowohl zum Nachweis des Silbers wie des Chlorwasserstoffes dienen kann. Erstens nämlich kann man, wie Gruber und Durham es schon empfahlen, die Agglutination zur bakteriologischen Diagnose eines frisch isolierten Bakteriums verwenden. Wird dasselbe durch das Serum eines im Laboratorium immunisierten Tieres agglutiniert in dem gleichen Maße, wie das Bakterium, mit dem dieses Tier immunisiert worden war, so schließt man, daß es sich um ein Bakterium der gleichen Art handele. Aber nicht nur das Serum künstlich immunisierter Tiere hat diese Eigenschaft, sondern auch in vielen Fällen das Serum von erkrankten Menschen, wenigstens wenn die Krankheit schon einige Zeit bestanden hat. Der französische Kliniker Widal hat dieses zuerst in ausgedehnterem Maße bei Typhuskranken gefunden und darauf die nach ihm benannte klinische Verwertung der Agglutininreaktion begründet. Hat man nämlich

einen Kranken, bei dem man einen Typhus vermutet oder annimmt, daß er vor nicht zu langer Zeit einen Typhus überstanden hat, zu untersuchen, so prüft man die Wirkung seines Blutserums auf einen echten Typhusstamm des Laboratoriums und schließt aus dem Eintreten der Agglutination darauf, daß tatsächlich der Kranke mit Typhusbakterien infiziert ist oder vor kurzem infiziert war.

Diese große praktische Bedeutung der Agglutination hat Veranlassung gegeben zu vielerlei Untersuchungen einerseits über die Bedingungen, unter denen die Reaktion am zweckmäßigsten anzustellen sei, z. B. ob die Beobachtung zweckmäßiger makroskopisch oder mikroskopisch geschehen sollte, in Flüssigkeiten welcher Art die Bakterien aufzuschwemmen seien usw., andererseits über mögliche Fehler bei ihrer Beurteilung, und daran anschließend auch über viele theoretische Einzelfragen.

Sowohl praktisch wie theoretisch eine der wichtigsten ist die Frage nach der Spezifität. Das, was wir oben gesagt haben, daß nur das Immunserum und nur auf das betreffende Bakterium, mit dem immunisiert war, agglutinierend wirkt, gilt nämlich nicht in so uneingeschränktem Sinne, wie wir es zunächst ausgesprochen haben. Viele Bakterienarten werden auch durch Normalserum schon in ihren Bewegungen gelähmt und agglutiniert, aber freilich nur, wenn das Normalserum in starker Konzentration, z. B. zu gleichen Teilen, der Bakterienaufschwemmung zugesetzt wird. Eine solche Wirkung des Normalserums hört fast immer vollkommen auf bei Verdünnung auf das 10- oder 20fache. Die Sera von Immuntieren oder von Kranken dagegen wirken auch noch in hundert- und vielhundertfacher Verdünnung, ja, man hat in einzelnen Fällen die Immunisierung so weit treiben können, daß noch das im Verhältnis von eins zu einer Million verdünnte Serum eine nachweisbare Agglutination ergab. Man muß deshalb praktisch die Reaktion so anstellen, daß man entsprechend hochgradige Verdünnungen des Serums auf ihre Wirksamkeit prüft, und diejenige Serumverdünnung, bei der ein bestimmter Grad der Agglutination noch eintritt, kann als ein Maß der spezifischen Wirkung dieses Serums dienen. Der positive Eintritt der Agglutination wird also zu diagnostischen Zwecken in beiderlei Sinn um so beweiskräftiger sein, je größer die Serumverdünnung war, bei der wir ihn beobachtet haben. Aber auch in einem zweiten Sinne ist die Spezifität

nicht vollkommen. Prüft man nämlich ein Serum von hoher Wirksamkeit auf mehrere verschiedene Bakterienstämme der gleichen Art, so findet man häufig, daß dieselben der Agglutination in verschiedenem Maße unterliegen. Der eine wird noch durch viel verdünnteres Serum agglutiniert als der andere, woraus wir also schließen können, daß einige dieser Stämme eine gewisse Widerstandskraft, Resistenz, gegen die Agglutininwirkung haben. Prüfen wir andererseits dasselbe hochwirksame Serum gegen verschiedene Bakterienarten, so finden wir, daß auch mehrere dieser Arten durch dasselbe beeinflußt werden können. Mit seltenen Ausnahmen wird am stärksten die Bakterienart beeinflußt, mit der das Immunserum gewonnen ist. Aber auch andere Arten werden häufig durch viel stärkere Verdünnungen agglutiniert, als wenn man Normalserum genommen hätte. Diese Erscheinung des *Mitagglutinierens* anderer Bakterien tritt insbesondere gegenüber nahe verwandten Bakterienarten auf, z. B. bei einem Typhusserum auch gegenüber manchen Stämmen aus der Gruppe der Bakterien, die beim Menschen den Paratyphus oder die Fleischvergiftungen und die auch verschiedene Tierseuchen erregen. Man hat das eine *Gruppenagglutination* genannt und ausgesprochen, die Agglutination sei wohl spezifisch, jedoch nicht für die Bakterienart, sondern nur für eine Gruppe verwandter Bakterien. Diese Behauptung aber läßt sich nicht aufrecht erhalten, denn in einigen Fällen erweist sich die Reaktion auch bei nahe verwandten Bakterienarten streng spezifisch, und in anderen tritt eine gewisse Mitagglutination auch ein gegenüber Bakterien, die im System unzweifelhaft weit entfernt von jener Art stehen, gegen die das Immunserum gewonnen wurde.

Ausnahmsweise tritt nun aber der Fall ein, daß ein gegen das eine Bakterium gewonnenes Immunserum eine andere Bakterienart kräftiger agglutiniert als den homologen Stamm. Eine Erklärung finden wir in dem schon angeführten Verhalten verschiedener Bakterienstämme einer Art gegenüber demselben Immunserum. Wir sahen, daß die Bakterienstämme verschiedene Resistenz gegen seine Wirkung besitzen können, und gerade innerhalb derselben Art, z. B. beim Typhus, hat man die Erfahrung gemacht, daß man durch die Immunisierung mit einem schlecht agglutinablen Stamme ein Serum gewinnen kann, das andere leicht agglutinable, aber nicht dem Serum homologe Stämme stärker beeinflußt als

den eigenen Stamm, durch den es hervorgerufen wurde. Wenn wir diese Erfahrung auf verschiedene Bakterienarten übertragen, so können wir uns auch jene immerhin seltenen Ausnahmen erklären, wo ein Serum auf eine Bakterienart, mit der es nicht gewonnen ist, stärker wirkt als auf die homologe Art. Es handelt sich eben darum, daß die eine Bakterienart gegen den Vorgang der Agglutination stärker resistent ist und jene, die nur mitagglutiniert wird, viel empfindlicher. Daß hiermit der Grundsatz der Spezifität theoretisch nicht durchbrochen wird, ergibt sich aus folgendem. Ein Serum, das auf gewisse Bakterien agglutinierend wirkt, verliert diese Wirkung, wenn man es von den agglutinierten Bakterien durch Ausschleudern oder Abfiltrieren derselben wieder trennt; bringt man es danach mit neuen Proben derselben Bakterien zusammen, so hat es seine Wirksamkeit völlig oder zum größten Teil verloren. Jedenfalls kann man sie ihm vollständig nehmen durch wiederholte Behandlung mit genügenden Bakterienmengen. Nimmt man aber zu dieser Absorption des Agglutinins nicht die homologen Bakterien, sondern eine Art, die mit ihm der Gruppenagglutination unterliegt, so wird die Wirksamkeit auf die eigentlich homologen Bakterien unter den gleichen Bedingungen gar nicht oder nur sehr wenig gemindert. Kehrt man die Reihenfolge um und nimmt zuerst die Bakterien, mit denen das Serum liefernde Tier geimpft wurde, so verschwindet die agglutinierende Fähigkeit auch für alle anderen Arten. Auf diese Weise kann man also, wie Castellani gezeigt hat, nach dem man deshalb diesen Versuch benennt, auch unabhängig von dem Grade der eintretenden Agglutination entscheiden, welches das homologe Bakterium eines agglutinierenden Serums ist. So findet man, daß auch in dem Falle, wo das homologe Bakterium nur durch stärkere Konzentrationen beeinflußt wird als ein anderes, doch dieses schlechter agglutinierende Bakterium das gesamte Agglutinin zu absorbieren vermag und das nicht homologe nur einen Teil.

Dieser *Castellanische Versuch* hat außer seiner wichtigen, wenn auch nur selten angewandten diagnostischen Bedeutung aber noch eine größere theoretische, denn wir müssen aus ihm schließen, daß das scheinbar einheitliche Agglutinin, das wir bei der Immunisierung mit einer Bakterienart gewinnen, tatsächlich aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt sei. Denn indem

wir es mit verschiedenen, bei der Gruppenagglutination damit beeinflußten Bakterien nacheinander behandeln, können wir ihm die Anteile entziehen, die auf diese Bakterien wirken, und es bleibt immer noch das Agglutinin für den homologen Stamm übrig. Mit dem homologen Stamm dagegen können wir ihm alles Agglutinin auf einmal entziehen. Wir müssen also annehmen, daß wir mit diesem Bakterium nicht nur ein einziges *Agglutinogen*, d. h. ein Agglutininbildung hervorrufendes Antigen in den Organismus eingeführt haben, sondern eine Anzahl solcher Agglutinogene. Von diesen sind einige für die betreffende Bakterienart ganz spezifisch, während andere auch in solchen Bakterien vorkommen, die eben der Gruppenagglutination mit jenem ersten zusammen unterliegen. Infolgedessen vermögen diese letzteren Bakterien auch die entsprechenden Anteile der gebildeten Agglutinine zu absorbieren.

Dafür, daß die Agglutinine keine einheitlichen Körper seien, gibt es noch eine Anzahl anderer Beweise. Wenn man ein agglutininhaltiges Serum einige Zeit auf 65° erhitzt, so geht ein Teil seiner Agglutininwirkung verloren, ein Teil aber bleibt bestehen, und dieser letzte Rest erweist sich auch der längeren Einwirkung dieser Temperatur gegenüber als haltbar und wird erst bei höheren Temperaturen vernichtet. Nach Versuchen einiger Forscher kann man auch verschieden wirkende, agglutinierende Seren gewinnen, wenn man die einen Tiere mit den frischen und die anderen mit in verschiedenem Maße erhitzten Bakterien behandelt, was darauf hindeuten würde, daß sich durch die Erhitzung auch die verschiedenen Agglutinogene trennen lassen. Endlich verhalten sich auch die agglutinierenden Sera, die man durch Immunisierung mit demselben Bakterienstamme, aber aus verschiedenen Tierarten gewonnen hat, gegenüber Erhitzen und anderen Einwirkungen und auch in bezug auf die Gruppenagglutination nicht gleichmäßig. Das alles läßt sich erklären, wenn wir eine Mehrzahl einzelner Agglutinogene und in dem Serum verschiedene Agglutinine annehmen.

Man hat versucht, die Agglutinine rein darzustellen aus dem Serum, ist aber zu keinem Ziel gelangt. Fällt man aus dem Serum die Eiweißbestandteile fraktioniert aus, so findet man, daß die Agglutininwirkung in der Regel fast vollkommen an die Euglobulinfraktion gebunden ist; eine Ausnahme bildet das Typhusagglutinin

im Pferdeserum, das an das Pseudoglobulin gebunden ist. Ein entsprechender Unterschied zeigt sich auch in der Widerstandskraft gegen Erhitzen. Das Typhusagglutinin aus Pferdeserum zeigt sich widerstandsfähiger als Typhusagglutinin aus anderen Tierarten. Es fragt sich aber, ob diese verschiedene Widerstandskraft beim Erhitzen durch eine Besonderheit des Agglutinins selber oder durch Nebenumstände bedingt ist. Man findet nämlich, daß je nach der Reinigung, die man vorher vorgenommen hat, und nach der Zahl und Art der begleitenden Eiweißkörper, die Temperatur, bei der das Agglutinin durch Erhitzen unwirksam gemacht wird, wechselt.

Wir haben oben erwähnt, daß auch das Normalserum eine gewisse agglutinierende Wirksamkeit auf Bakterien hat, und zwar auf die verschiedenen Bakterienarten in ziemlich gleichmäßigem Maße. Durch Teilabsorption ließ sich nachweisen, daß es sich auch hier um eine Mehrheit von agglutinierenden Substanzen des Serums handelt. Ob aber diese in geringen Mengen im Normalserum vorhandenen Agglutinine identisch sind mit jenen, die bei der Immunisierung mit so außerordentlich starker Wirksamkeit auftreten, darüber können wir etwas Bestimmtes nicht aussagen.

Aus dem, was wir über die spezifische Bindung der Agglutinine an die homologen Bakterien und aus der Teilabsorption durch andere mitagglutinierte Bakterien gesagt haben, geht hervor, daß die agglutinierende Wirksamkeit des Serums auf einer Reaktion dieser angenommenen Stoffe, der Agglutinine, mit den betreffenden Bakterien beruhen muß. Welcher Art aber ist diese Reaktion? Werden dabei die Agglutinine vernichtet oder werden sie nur aus der Lösung herausgenommen, gebunden? Wir müssen das letztere annehmen, denn wir können die Reversibilität dieses Vorganges nachweisen. Wenn man nämlich auf die oben angegebene Weise aus einem Serum das Agglutinin durch die Digestion mit Bakterien herausgenommen hat, dann diese Bakterien ausschleudert und alle Spuren des Serums fortwäscht, indem man die Bakterien wiederholt mit Kochsalzlösung aufschwemmt und wieder ausschleudert, bis die betreffende Waschflüssigkeit auf andere solche Bakterien gar keine Wirkung mehr ausübt, und wenn man dann die gewaschenen agglutinierten Bakterien bei etwas höherer Temperatur längere Zeit mit Kochsalzlösung in Berührung läßt und diese Kochsalzlösung wieder von ihnen trennt,

so kann man nun einen gewissen Agglutiningehalt in derselben nachweisen, und man kann diese Extraktion des Agglutinins aus den Bakterien wiederholen. Wir können also daraus schließen, daß es sich um einen reversiblen Vorgang handelt; welcher Art dieser reversible Vorgang sei, das können wir versuchen zu entscheiden, indem wir den zeitlichen Verlauf und die übrigen Gesetze dieser Bindung untersuchen.

Wenn wir das aber tun wollen, müssen wir uns zunächst darüber klar werden, daß es sich hier nicht um einen einzigen einfach zu beobachtenden Vorgang handelt, sondern um mehrere. Die Bindung des Agglutinins, deren Gesetz wir erforschen wollen, ist nämlich nicht identisch mit dem Vorgang der Agglutination, durch welche sie uns zunächst erkennbar wird. Die Agglutination von Bakterien tritt um so rascher ein, je höher die Temperatur ist, bei der man sie mit dem Serum digeriert. Bis nahe an den Grad, bei dem das Serum ausgefällt zu werden beginnt, also bis etwa 55°, läßt sich diese beschleunigende Wirkung der Wärme nachweisen. Digeriert man die Bakterien mit dem Serum bei 0°, so bleibt dagegen die Agglutination aus. Aber das Agglutinin des Serums wird gleichwohl auch bei dieser niederen Temperatur gebunden, wie man sich überzeugen kann, wenn man nach längerer Digestion im Eisschrank die Bakterien aus dem Serum unter Kühlung ausschleudert. Der Eintritt der Agglutination hängt dann aber noch von anderen Bedingungen ab. Wenn man nämlich die so mit Agglutinin beladenen Bakterien in Kochsalzlösung aufschwemmt und bringt sie in höhere Temperatur, so tritt die Agglutination ein. Bringt man aber die betreffenden Agglutininbakterien in eine salzfreie Lösung, was man dadurch bewerkstelligen kann, daß man sie zunächst mit möglichst abgekühltem destilliertem Wasser wäscht, so tritt diese Agglutination auch beim Erwärmen nicht ein. Sie tritt aber ein, sobald wir diesen schon mit Agglutinin beladenen und in salzfreier Lösung aufgeschwemmten Bakterien eine Kochsalzlösung wieder zufügen.

Wir müssen also die Agglutination selber als einen physikalischen Vorgang auffassen, der aber bedingt ist durch chemische Veränderungen, die vorher mit den Bakterien vor sich gegangen sind; und zwar muß es sich um eine Veränderung der Oberflächenspannung zwischen den Bakterien und der umgebenden Flüssigkeit handeln. Wenn diese Oberflächenspannung negativ ist, so

daß die Bakterien von der Flüssigkeit gut benetzt werden, so wird ein Verkleben oder Verklumpen, auch wenn die Bakterien sich berühren, nicht eintreten; wenn jedoch die Oberflächenspannung positiv geworden ist, so muß dieses Verkleben eintreten, sobald die trennende Flüssigkeitsschicht zwischen zwei derselben ein gewisses Maß unterschritten hat. Ganz analoge Vorgänge können wir bei leblosen kleinen Körperchen beobachten, und die Kolloidchemie beschäftigt sich mit derartigen Erscheinungen. So wird manche Suspension ausgeflockt durch den Zusatz von Säuren, von Laugen oder von Salzen, oder in anderen Fällen durch den Zusatz von Kolloiden. Dabei zeigen sich Erscheinungen, die darauf hindeuten, daß die elektrischen Ladungen der Ionen oder der Kolloidteilchen eine entscheidende Rolle spielen. Diese Ausflockungserscheinungen zeigen nun eigentümliche Unregelmäßigkeiten, die Ähnlichkeit haben mit manchen Erscheinungen bei der Bakterienagglutination. Z. B. wirkt der Zusatz einer solchen Substanz in kleinen Mengen ausfällend. Steigert man den Zusatz, so nimmt die Wirkung nicht zu, sondern ab, und es kommt ein Bereich der Zusatzmenge, bei dem eine Fällung nicht eintritt. Setzt man dann noch mehr zu, so tritt die Fällung von neuem ein. Man bezeichnet das als eine Hemmungszone. Mischt man die Suspension mit der betreffenden Substanz gerade in dem Verhältnis der Hemmungszone, so finden wir, daß dieser Körper nun auch gegen andere Ausfällungsmittel in den für sie wirksamen Dosen eine hemmende Wirkung ausübt, so daß er also die betreffende Suspension gegen die Ausfällung durch den dritten Körper schützt. Ganz ähnliche Verhältnisse ergeben sich auch bei den sogenannten Schutzkolloiden, die eine andere Kolloidart in Lösung zu erhalten vermögen trotz des Vorhandenseins von Salzen, bei deren Gegenwart die letztere kolloidale Lösung sonst unbeständig ist. Um zu erkunden, wie weit diese aus der Kolloidchemie bekannten Tatsachen sich auf das Phänomen der Agglutination übertragen lassen, hat man zunächst die nicht spezifische Agglutination von Bakterien genauer untersucht. Eine solche gleichmäßige Bakteriensuspension, wie wir sie oben geschildert haben, läßt sich nämlich durch vielerlei Substanzen ausflocken, z. B. durch Schwermetallsalze, die eine Eiweißfällung überhaupt bewirken, aber auch durch bestimmte Kolloide, z. B. einige Anilinfarbstoffe, wie Safranin und andere. Gegenüber diesen künstlichen Fällungsmitteln verhalten sich aber

die Normal- und die Agglutininbakterien fast gleichmäßig, so daß wir daraus keine weitere Erklärung des Agglutinationsvorganges ziehen können. Ganz verschieden aber verhalten sich die gewöhnlichen und die mit Agglutinin beladenen Bakterien gegenüber den Alkali- und den Erdalkalisalzen, insbesondere denen mit ein- und zweiwertigen Kationen. Setzt man einer gewöhnlichen Bakterienaufschwemmung derartige Salze hinzu, so wird sie durch dieselben bei schwacher Konzentration durchaus nicht beeinflußt. Macht man aber eine Aufschwemmung von mit Agglutinin beladenen Bakterien in salzfreier Lösung, so wird sie durch alle diese Salze, in ähnlicher Weise, wie wir das oben vom Kochsalz gesehen haben, ausgeflockt. Eine analoge Erscheinung zu dieser spezifischen Ausfällung unter Mitwirkung einfacher, chemisch wohlbekannter Stoffe hat man künstlich herbeiführen können. Wenn man nämlich eine Bakterienaufschwemmung mit Bleiacetat behandelt, so wird sie durch dies Schwermetallsalz, wie oben schon erwähnt, ausgefällt. Durch sorgfältiges Auswaschen des überschüssigen Bleiacetats aber kann man später diese Bakterien wieder in Suspension bringen. Leitet man nun in diese Bakteriensuspension Schwefelwasserstoff ein, so schwärzt sie sich erstens, woraus man ersieht, daß die Bakterien Bleiacetat in sich aufgenommen hatten, zweitens aber wird sie zugleich auch ausgefällt durch den Schwefelwasserstoff. Die Fällung des Bleies durch Schwefelwasserstoff also überträgt sich hier auf die mit dem Blei beladenen Bakterien. Eine ähnliche Reaktion findet vermutlich statt zwischen den Agglutininen und den Alkalisalzen. *Die Ausfällung des an die Bakterien gebundenen Agglutinins durch die Salze steigert die Oberflächenspannung an den Bakterien und führt dadurch zur Agglutination.* Unverständlich aber muß es für uns zunächst noch bleiben, wieso das Agglutinin an und für sich in der kochsalzhaltigen Lösung gelöst ist und mit den Bakterien reagieren kann. Wir können die tatsächlichen Verhältnisse dahin definieren, daß durch die Agglutininbindung eine spezifische Änderung der Bakterien in ihrem Verhalten gegenüber den einwertigen Kationen bedingt wird.

Bechhold und Max Neisser, denen wir auch viele der eben aufgeführten Beobachtungen verdanken, haben gefunden, daß auch im elektrischen Stromkreis sich die mit Agglutinin beladenen Bakterien anders verhalten als die nicht mit Agglutininserum

behandelten. Die Richtung ihrer Kataphorese wird zwar nicht gewechselt, wie man vermuten konnte, aber sie werden ausgeflockt. Ganz analoges Verhalten kann man an künstlichen Mastixsuspensionen feststellen. Eine solche Mastixsuspension, der man etwas gelöste Gelatine zusetzt, ist durch Neutralsalze in bestimmten Konzentrationen ausflockbar, während weder die Mastixsuspension noch die Gelatine allein durch diese Salze ausgeflockt werden. Ebenso wird diese Gelatine-Mastixsuspension im elektrischen Felde ausgeflockt, was der reine Mastix auch nicht tut.

Wir haben bisher uns nur mit den Bedingungen beschäftigt, unter denen die zu Agglutinationsversuchen wohl geeigneten Bakterien, wie wir sie im Anfang beschrieben haben, agglutiniert werden. Nun gibt es aber eine Menge Bakterien, die sich anders verhalten. Einerseits nämlich solche, die auch ohne die Serumwirkung schon zu einem Zusammenballen neigen und von denen wir so gleichmäßige und haltbare Emulsionen, um damit die Probe auf spezifische Agglutination anzustellen, gar nicht oder nur schwierig erhalten können; und andererseits solche Bakterien, die auch bei der Wirkung eines Antiserums gar nicht oder kaum agglutinieren. Diese Bakterien näher zu untersuchen, hat einerseits praktisches Interesse, da man die diagnostisch so wichtige Agglutinationsreaktion auf möglichst viele Bakterien anzuwenden den Wunsch hat, und andererseits auch theoretisches, um die Bedingungen des Ausflockens der Bakterien überhaupt kennen zu lernen.

Unter den Bakterien, die zu einer spontanen Agglutination neigen, finden wir einerseits solche, die sich überhaupt nicht emulgieren lassen, andererseits aber solche, die schon durch Salzlösungen allein ohne die vorherige Einwirkung eines Agglutinins ausgeflockt werden. Bei diesen letzteren kann man häufig einen Einfluß des Nährbodens, auf dem sie gewachsen sind, oder der Flüssigkeiten, in denen man sie zu emulgieren sucht, erkennen. Z. B. lassen sie sich zum Teil in Peptonlösungen besser und haltbarer aufschwemmen als in reinen Kochsalzlösungen. Andererseits bemerkt man häufig, daß auch Normalserum in geringen Konzentrationen schon einen deutlich ausfällenden Einfluß auf sie ausübt. Es scheint sich also bei ihnen um den Einfluß von Ionen und von Kolloidpartikelchen zu handeln, wie man ihn auch bei den künstlichen Suspensionen nachweisen kann, doch nicht um die eigentümlichen Beziehungen der spezifischen Agglutination.

Bei den Bakterien, die sich schlecht agglutinieren lassen, handelt es sich zunächst um Arten, bei denen eine Agglutination fast gar nicht vorkommt; das sind vor allem die mit einer Schleimhülle umgebenen, und man darf annehmen, daß die physikalische Natur der Schleimhülle den Vorgang der Agglutination verhindert; denn es gelingt in manchen Fällen, durch Züchtung auf bestimmten Nährböden oder durch Behandeln mit schleimlösenden Stoffen Aufschwemmungen kapselfreier Bakterien zu erhalten, die mit Immunserum agglutinieren, auch wenn man die ursprünglichen, kapseltragenden Bakterien zur Immunisierung benutzt hat. Aber wir finden auch schlecht agglutinierende Rassen bei solchen Bakterienarten, die keine Schleimkapsel besitzen und die in anderen Fällen das Agglutinationsphänomen sehr schön ausgesprochen zeigen. Solche Rassen sind durch eine der folgenden drei Bedingungen charakterisiert. Es handelt sich entweder um frisch aus dem Organismus isolierte pathogene Bakterien, z. B. um frisch isolierte Typhusbakterien. Diese zeigen häufig eine sehr geringe Empfindlichkeit gegen Agglutininwirkung. Je länger man sie auf künstlichem Nährboden weiter züchtet, desto besser agglutinierbar werden sie, ohne daß jedoch alle solche Rassen sich nach jahrelanger Umzüchtung durchaus gleich verhielten. Oder zweitens kann man ein schlechtes Agglutinieren auch künstlich herbeiführen, indem man die Bakterien auf ihnen nicht zusagenden Nährböden züchtet, sie auf bestimmte Temperatur erhitzt oder auf andere Weise künstlich verändert. Und drittens kann man ähnliche schlecht agglutinable Rassen, wie man sie unmittelbar aus dem Organismus erhält, künstlich heranzüchten, wenn man den Kulturflüssigkeiten etwas agglutinierendes Serum zusetzt. Durch die Einwirkung des Agglutinins und der Agglutination werden die Bakterien nicht abgetötet (falls nicht eine Alexinwirkung oder eine spezifische bakteriolytische Wirkung zu gleicher Zeit vor sich geht). In einer solchen mit Serum versetzten Kulturflüssigkeit wachsen aber die Bakterien zunächst in abgeänderter Form, indem z. B. Typhusbazillen Knäuel aus außerordentlich langen ineinander verschlungenen Fäden bilden (auch diese Erscheinung hat man unter der Bezeichnung *Fadenreaktion* zu diagnostischen Zwecken verwertet). Nach einiger Zeit aber kehrt das normale Wachstum wieder zurück, eine solche Typhuskultur trübt sich wieder gleichmäßig. Impft man nun immer wieder in agglutininhaltige Nähr-

böden um, so hört die Agglutininwirkung auf die so übertragenen Bakterien bei einer bestimmten Konzentration bald ganz auf, und man muß größere Konzentrationen nehmen, um sie wieder hervorzurufen, und zuletzt erhält man eine Bakterienrasse, die auch nach der Züchtung auf einem serumfreien Nährboden, für einige Zeit wenigstens, eine große Resistenz gegen die Agglutination behält. Es erhebt sich nun die Frage, ob in diesen verschiedenen Fällen die schlecht agglutinablen Bakterien das Agglutinin nicht binden und deshalb gegen seine Wirkung unempfindlicher sind, oder ob sie es doch binden und vielleicht zerstören, oder endlich ob sie trotz der Bindung des Agglutinins gegen den Vorgang der Agglutination irgendwie geschützt sind. Die bisherigen Untersuchungen haben keine eindeutige Antwort auf diese Fragen ergeben, wenn auch in der Regel bei den schlecht agglutinablen Bakterien die Fähigkeit, Agglutinin zu binden, vermindert scheint.

Neuerdings hat L. Michaelis eine neue Art der Bakterienagglutination aufgefunden, die *Säureagglutination*, die wir hier, trotz ihrer großen praktischen und theoretischen Bedeutung, doch nur ganz kurz erwähnen können, weil sie nicht zu den Immunreaktionen gehört. Michaelis fand nämlich, daß bei einem ganz bestimmten Gehalt an Wasserstoffionen, der sich durch Mischung von bekannten Lösungen mehrwertiger Säuren und ihrer Salze so herstellen läßt, daß er auch bei Zusatz von Eiweißlösungen konstant bleibt, Bakteriensuspensionen ausgeflockt werden und daß für viele Bakterienarten ein charakteristisches Optimum der ausflockenden Wasserstoffionenkonzentration besteht. Es gelingt dadurch, nahe verwandte und sehr der Mitagglutination unterliegende Bakterien, z. B. der Paratyphusgruppe, zu erkennen und zu unterscheiden, ohne erst für jeden einzelnen Stamm ein Immunserum durch Tierimpfungen zu gewinnen, um den Castellanischen Versuch anzustellen. Theoretisch bestätigen uns diese Versuche die oben ausgesprochenen Vermutungen über die Bedeutung der Ionen und ihrer elektrischen Ladung für die Beständigkeit der Suspensionen und die Rolle, welche sie wohl auch bei der spezifischen Agglutination spielen müssen. Doch hat Michaelis selbst gezeigt, daß zwischen der Säureagglutination, d. h. der flockenden Wirkung eines bestimmten Gehaltes an Wasserstoffionen, und der spezifischen Agglutination durch Immunserum keine näheren Beziehungen bestehen, weil diese durch die Reaktion der Flüssigkeit nur sehr wenig beeinflußt wird.

VI. Die quantitativen Verhältnisse bei der Bindung und bei der Bildung der Agglutinine.

Nachdem wir so den Vorgang der eigentlichen Agglutination möglichst zu erkennen gesucht haben und wenigstens Analogien dazu im Gebiete der Kolloidchemie gefunden haben, wenden wir uns der eigentlichen Antikörperreaktion zwischen dem Agglutinin und den Bakterien wieder zu. Sehr leicht läßt sich feststellen, daß eine bestimmte Bakterienmenge sehr große Mengen von Agglutinin zu binden vermag, viel größere, als nötig sind, damit eine vollkommene Agglutination dieser Bakterien eintritt. Daß bei dieser Bindung das Agglutinin nicht zerstört wird, sondern im Gegenteil wieder gewonnen werden kann, ist oben schon ausgeführt worden. Aber wir müssen bedenken, daß sehr kleine Mengen freien Agglutinins sich dem Nachweis entziehen und deshalb die Versuche es ungewiß lassen, ob alles an die Bakterien gebundene Agglutinin sich wieder abspalten läßt, oder ob nicht etwa jene verhältnismäßig sehr kleine Menge von Agglutinin, die eben genügt, um die Agglutination herbeizuführen, durch eine nicht reversible Reaktion an die Bakterien gebunden sei.

Wenn man Bakterien mit sehr verschiedenen Mengen von Agglutinin behandelt, d. h. sie in immer weniger verdünntem, hochwertigem, agglutinierendem Serum digeriert, findet man, daß sie einen desto geringeren Teil des vorhandenen Agglutinins zu binden vermögen, je größer dessen Überschuß ist, daß es aber doch andererseits nicht gelingt, sie völlig mit Agglutinin zu sättigen, sondern daß sie immer noch eine absolut größere Menge desselben aufnehmen, wenn man sie in eine noch konzentriertere Lösung bringt. Eisenberg und Volk haben ausgedehnte Versuche in dieser Hinsicht angestellt und sich vergeblich bemüht, ein für verschiedene Bakterien und verschiedene Sera gültiges Zahlengesetz für diese Agglutininabsorption zu finden. Um welche Überschüsse von Agglutinin es sich dabei handelt, zeigt folgendes Beispiel: Gibt man zu einer Bakterienportion bis zu 1000 *Agglutinineinheiten*, d. h. das Tausendfache der Agglutininmenge, die eben zur vollständigen Agglutination der Bakterien ausreichen würde, so werden bei dem genannten Überschuß noch 97 Proz. des Agglutinins gebunden, nur die verhältnismäßig kleine Menge von

30 Einheiten läßt sich in der Lösung nachweisen. Fügt man aber der gleichen Bakterienportion 100 000 Agglutinineinheiten hinzu, so werden nun nur 57 Proz. gebunden, aber die Bakterien haben sich mit 57 000, statt vorher mit 970 Agglutinineinheiten beladen. Arrhenius hat später ihre Versuchsprotokolle durchgerechnet und gefunden, daß die Beobachtungen sich in hinreichend strenger Weise durch eine Formel darstellen lassen, die lautet:

$$\frac{C_B^3}{C_F^2} = K,$$

wobei C_B die Konzentration des Agglutinins in den Bakterien, C_F die Konzentration in der Flüssigkeit bedeutet, K eine für jede Versuchsreihe eigens zu bestimmende Konstante. Die Formel sagt also aus, daß sich in jedem Einzelfalle das Agglutinin so zwischen den Bakterien und dem verdünnten Serum verteile, daß die dritte Potenz seiner Konzentration in jenen ein konstantes Verhältnis zur zweiten Potenz der Konzentration in der Lösung habe. Dies Verhältnis gilt aber für die Verteilung eines Stoffes in zwei Lösungsmitteln, wenn er in beiden eine verschiedene Molekulargröße, und zwar im Verhältnis 2:3, besitzt: er häuft sich dann in dem durch die Formel bestimmten Maße in jenem Lösungsmittel an, in dem seine Moleküle größer sind. Arrhenius schließt aus der Anwendbarkeit dieser Formel, daß es sich auch bei der Agglutininbindung um die Löslichkeit des Agglutinins in den Bakterien handle. Nernst und Biltz haben darauf hingewiesen, daß die gleiche Formel auch gültig sei für die Adsorption eines gelösten Stoffes an der Oberfläche einer fein verteilten Substanz, und sind geneigt, die Bindung des Agglutinins durch die Bakterien in diesem Sinne als eine Oberflächenwirkung zu deuten.

So verdienstlich es ist, daß mit diesen Untersuchungen und Berechnungen Immunitätsreaktionen in den Bereich der physikalischen Chemie, also in den der rechnenden, exakten Naturforschung gezogen werden, so darf man doch nicht vergessen, daß auch die Anwendbarkeit dieser Formeln noch in keiner Weise den Vorgang der Agglutininbindung erklärt. Denn das wesentliche dieser Bindung ist ja die Spezifität, daß z. B. eben nur Typhusbakterien die Fähigkeit haben, Typhusagglutinin in den beobachteten Maßen zu binden, andere Bakterien das aber gar nicht tun oder nur einen kleinen Bruchteil der vorhandenen Agglutinine

aufzunehmen vermögen. Eine derart spezifische „Löslichkeit" oder „Adsorption" hat aber keine Analogie und weist uns wieder auf die Ehrlichschen Vorstellungen von echten chemischen Bindungen zurück. Dazu ist zu bedenken, daß auch die Arrheniussche Formel nicht gestattet, den tatsächlichen Vorgang in irgend einem Einzelfall zu berechnen, wenn man nicht schon einige Beobachtungen mit dem betreffenden Serum und den Bakterien angestellt hat, weil die Konstante für jedes Serum erst zu bestimmen ist, daß die Formel also lediglich zur Interpolation oder Extrapolation einer Versuchsreihe brauchbar ist. Und in bezug auf diese wechselnden Werte der Konstanten haben ausgedehnte Versuche, die P. Th. Müller, im Anschluß an jene Beobachtungen von Eisenberg und Volk, über die Bindungsfähigkeit der Agglutinine im Laufe der künstlichen Immunisierung eines Tieres angestellt hat, eine sehr interessante Gesetzmäßigkeit ergeben, nämlich daß sie zunimmt und abnimmt mit der Menge des überhaupt vorhandenen Agglutinins: auf der Höhe der Immunität, wenn das Serum sehr reich ist an Agglutinin, dann ist auch die *Avidität* dieses Agglutinins am größten, d. h. dann vermögen zugesetzte Bakterien die verhältnismäßig größten Mengen von Agglutinineinheiten zu absorbieren, während aus dem weniger wirksamen Serum zu Beginn oder lange nach Abschluß der künstlichen Immunisierung nur ein kleinerer Prozentanteil aus der gleichen absoluten Menge von wirksamem Agglutinin gebunden wird.

Nun haben wir im vorstehenden Kapitel gesehen, daß die Erscheinungen der Mitagglutination zu der Annahme nötigen, daß ein Immunserum viele verschiedene Agglutinine enthält, die mit ebensoviel verschiedenen Agglutinogenen der Bakterien sich verbinden; es ist nicht anzunehmen, daß diese Reaktionen alle nach dem gleichen Bindungsgesetz verlaufen und es ist weiter, nach den Analogien bei der Bildung verschiedenartiger Antikörper, auch nicht anzunehmen, daß die Mengenverhältnisse der einzelnen Teilagglutinine genau den Mengen der Teilagglutinogene innerhalb der Bakterien entsprechen. Daraus folgt, daß der Vorgang der Agglutininabsorption, wie er in den Versuchen von Eisenberg und Volk und Müller zahlenmäßig verfolgt ist, in jedem Einzelfall eine Summe verschiedener, nebeneinander und doch nicht gleichmäßig verlaufender Vorgänge darstellt. Es kann deshalb die beobachtete Gesetzmäßigkeit auch vorgetäuscht sein durch das

Ineinandergreifen dieser einzelnen Bindungsprozesse, um so mehr, als die für jede Versuchsreihe eigens bestimmte Konstante der oben angeführten Formel doch sehr viel willkürliches verleiht. Es mag die Annahme, daß es sich bei diesen Bindungsversuchen um viele Agglutinine und Agglutinogene handle, die jedes einzelne Paar chemisch und nach dem Massenwirkungsgesetz miteinander reagieren, aber jedes in anderen unbekannten Mengenverhältnissen und mit anderer Geschwindigkeit, sehr gekünstelt erscheinen und minderwertig gegenüber der einfachen und mit den Beobachtungen über den Bindungsverlauf hinreichend übereinstimmenden Annahme von Arrhenius; da diese verwickelte Vorstellung aber nicht eigens geschaffen ist, um den wechselnden Verlauf der Agglutininbindung zu erklären, sondern aus anderen Erfahrungen abgeleitet nun auch hier das wechselnde Verhalten der agglutinierenden Sera verständlich macht, müssen wir sie für mindestens ebenso berechtigt halten.

Nun liegen aber die Verhältnisse bei den Agglutininbeobachtungen noch verwickelter, als bisher gesagt wurde. In manchen Fällen beobachtet man nämlich eigentümlicherweise, daß weniger verdünntes Serum eine viel weniger ausgesprochene Agglutininwirkung zeigt, ja bei gewissen Beobachtungsarten einen völligen Mangel derselben, während stärker verdünntes Serum diese Agglutininwirkung wohl zeigt und meist lehrt, daß es sich hier um hochwirksames Immunserum handelt. Besonders bemerkt man diese Hemmung der Agglutination durch allzu große Konzentration des Serums bei altem, lange Zeit aufgehobenem Immunserum. Künstlich kann man sie herbeiführen, wenn man frisches agglutinierendes Serum erhitzt, und zwar auf ungefähr 75°. Es verliert dann, je nach dem Grade und der Dauer der Erhitzung, seine agglutinierende Wirkung in verschiedenem Maße, und zwar in den konzentrierteren Lösungen in höherem Maße als in den verdünnten. Solche konzentrierte Lösungen, die unerwarteterweise keine Agglutination herbeiführen, schützen die in ihnen aufgeschwemmten Bakterien auch gegen die Wirkung eines anderen frischen, an und für sich in der betreffenden kleinen Menge sehr wirksamen Agglutinins. Diese eigentümlichen Verhältnisse hat man im Sinne der Ehrlichschen Anschauungen durch folgende Annahme erklärt. Das Agglutinin muß wie andere Antikörper eine haptophore und eine wirksame *agglutinophore* Gruppe besitzen. Wenn nun bei

längerem Lagern oder bei Erhitzen die letztere verändert wird, und damit die Wirkung aufhört, so bleibt die erstere, die haptophore Gruppe, doch unverändert und fähig, mit dem Rezeptor des Bakteriums in Verbindung zu treten. Ein solches verändertes Agglutinin wäre als *Agglutinoid* zu bezeichnen. Enthält nun ein Serum Agglutinoide in größerer Menge, so wird sich eine Konkurrenz um die Bindung an die Bakterienrezeptoren zwischen dem Agglutinoid und dem noch wirksamen Agglutinin entspinnen, und bei gewissen Mengenverhältnissen wird das letztere nicht im selben Maße an die Bakterien gebunden werden, als wenn es allein vorhanden wäre und wie es zum Eintritt der Agglutination nötig ist. Auf diese Weise also würde das Agglutinoid eine Hemmung der Agglutininbindung, eine Schutzwirkung gegen die Agglutination auf die Bakterien ausüben[1]). Um die hemmende Wirkung auch verhältnismäßig kleiner Mengen von Agglutinoid gegenüber reichlichen Mengen wirksamen Agglutinins zu erklären, muß man dann noch weiter die Annahme machen, daß das erstere eine stärkere Affinität zu den Bakterienrezeptoren besitzt. Nach der von Ehrlich eingeführten Bezeichnungsweise kann diese Eigenschaft dadurch angegeben werden, daß man es als Proagglutinoid bezeichnet. Für die Berechtigung dieser Hypothesen haben Eisenberg und Volk triftige Gründe beigebracht, indem sie zeigten, daß die durch Erhitzen aus agglutinierenden Immunseren gewonnenen schützenden Flüssigkeiten die Eigenschaft haben, bei den mit ihnen vorbehandelten Bakterien die Fähigkeit, Agglutinin zu binden, sehr stark herabzusetzen. Da wir nun gute Gründe haben, um verschiedene Agglutinine anzunehmen, müssen wir natürlich auch die Möglichkeit verschiedener Agglutinoide in einem Serum zugeben, und so kommen wir wieder zu der Annahme eines außerordentlich verwickelten Systems einander beeinflussender Körper, durch die wir jeden tatsächlichen Vorgang erklären können.

Diese Erscheinungen, daß sich in gewissen Seren die Agglutination hemmende und die Bakterien schützende Stoffe befinden, kann man aber auch analog den rein physikalischen Hemmungen von Ausflockungserscheinungen erklären. Wir können also nicht

---

[1]) Das Agglutinin, das an einem Molekül eine haptophore und eine agglutinophore Gruppe besitzt, wird von Ehrlich als ein Antikörper zweiter Ordnung bezeichnet; vgl. unten S. 81 im 8. Abschnitt.

behaupten, daß das Bestehen der Agglutinoide (und diese Struktur des Agglutinins als Antikörper zweiter Ordnung) bewiesen sei, doch wird uns auch durch die zweite Annahme, daß es sich hier um Reaktionen analog den Kolloidreaktionen handle, der Vorgang nicht klar, da wir von dem Wesen der letzteren zu wenig wissen.

Nach Bail kommen auch zusammengesetzte Agglutinine vor, d. h. solche, die nach einem Inaktivieren durch Erhitzen durch den Zusatz von kleinen Mengen frischen Serums wieder wirksam werden. Das würde bedeuten, daß sich die haptophore und die agglutinophore Gruppe auf zwei Moleküle verteilen, die gesondert bestehen und sich untereinander wieder durch besondere haptophore Gruppen binden können[1]).

Ebenso wie gegen Bakterien kann man auch gegen die verschiedensten anderen pflanzlichen und tierischen Zellen, die man in beständige Suspensionen bringen kann, eine agglutinierende Wirkung von Immunseren feststellen, insbesondere auch gegenüber den Blutkörperchen einer anderen Tierart. Man bezeichnet solche gegen die roten Blutkörperchen gerichteten Agglutinine als *Hämagglutinine.* Freilich ist ihre Wirksamkeit erst dann gut zu beobachten, wenn man das Hämolysin, das in einem solchen durch Impfung mit artfremdem Blut hervorgerufenen Immunserum immer vorhanden ist, durch Inaktivieren unwirksam gemacht hat. Aber man hat doch erkennen können, daß der Agglutiningehalt in solchen Fällen quantitativ ganz unabhängig von dem Lysingehalt ist und auch in der Wirksamkeit, insofern er auf die frischen Blutkörperchen, wie auf die schon durch die Hämolyse erzeugten Schatten derselben in gleicher Weise wirkt. Neuerdings sind derartige, die Blutkörperchen anderer Tiere agglutinierende Stoffe, die jedoch thermolabil und komplex gebaut sind, im Blut von normalen Wiederkäuern gefunden worden. In dem anderer Säugetiere kommen sie nicht in nachweisbaren Mengen vor. Sie sind unter dem Namen *Konglutinine* von den Agglutininen geschieden und genauer studiert worden.

Sehr eigentümlich ist es, daß man zunächst zufälligerweise bei kranken, aber dann auch in systematischen Untersuchungen

---

[1]) Ein solches Agglutinin wäre den Antikörpern dritter Ordnung nach Ehrlich zuzurechnen, die wir später bei den Bakteriolysinen im 8. Abschnitt genauer zu betrachten haben.

bei gesunden Menschen *Isohämagglutinin* und *Autohämagglutinin* beobachtet hat. Durch die Vorsilbe Iso- bezeichnen wir solche Antikörper, die sich gegen Zellen oder Serumbestandteile eines Tieres der gleichen Spezies richten, durch die Vorsilbe Auto- solche, die sich gegen die betreffenden Bestandteile des eigenen Körpers wenden. Im allgemeinen ist es ganz ohne nachweisbare Wirkung, wenn man einem Tiere Blut oder Blutbestandteile eines anderen derselben Art und Rasse einspritzt, oder wenn man im Reagenzglase Serum und Zellen zweier Individuen derselben Art und Rasse miteinander mischt. Dagegen hat man gefunden, daß das Blutserum mancher Menschen die Blutkörperchen anderer Menschen zu einer Verklumpung bringt, die nicht zu verwechseln ist mit der Geldrollenbildung, die jedes aus den Gefäßen entleerte normale Blut zeigt. Man hat je nach der Wirksamkeit des Serums und nach der Empfindlichkeit der Blutkörperchen drei oder vier verschiedene Gruppen von Menschen aufstellen können, in dem Sinne, daß das Serum der ersten Gruppe auf die Blutkörperchen aller anderen, ausgenommen seiner eigenen, wirkt, und die Blutkörperchen der letzten Gruppe von allen Seren der anderen Gruppen agglutiniert werden usw. Eine Beziehung zur Rasse oder zu bestimmten Krankheiten hat sich bisher nicht ergeben, nur scheint im Laufe von Krankheiten und der Rekonvaleszenz die Menge des an und für sich schon vorhandenen Isoagglutinins zu wechseln. Bei einzelnen Kranken hat man gelegentlich auch Autohämagglutinin beobachtet. Bei Tieren hat man bisher solche Isohämagglutinine oder eine analoge Gruppierung der Individuen nur selten (z. B. bei Kaninchen) nachweisen können. Neuerdings hat v. Dungern gezeigt, daß die Isohämagglutinine und die Resistenz der Blutkörperchen gegen sie sich vererben, so daß aus der Gegenwart oder dem Fehlen solcher Isohämagglutinine sich interessante und gelegentlich gerichtlich verwertbare Schlüsse auf die Blutsverwandtschaft verschiedener Menschen ziehen lassen.

Wir haben uns bisher mit dem Vorgang der Agglutination und mit den Eigenschaften des Agglutinins beschäftigt. Außerordentlich wichtig aber ist auch der Vorgang der Immunisierung, der zur Bildung dieser spezifischen Antikörper führt. Welche Substanz ist es, die diese eigentümliche Reaktion im Körper hervorruft? Wir bezeichnen sie nach dieser Wirksamkeit als die *agglutinogene Substanz* und nehmen bis auf weiteres im Sinne der

Ehrlichschen Theorie an, daß es dieselbe agglutinogene Substanz sei, die später mit dem Agglutinin in irgend eine chemische oder physikalisch-chemische Reaktion tritt, wenn das Agglutinin an die Bakterien gebunden wird. Diese agglutinogene Substanz muß in den Bakterien enthalten sein. Sie ist im allgemeinen recht widerstandsfähig. Durch Erhitzen auf 70° und höher wird sie wenigstens zum Teil verändert, doch noch nicht völlig zerstört. Man kann sie aus den Bakterien extrahieren, man findet sie in der Flüssigkeit nach der Autolyse der Bakterien oder nachdem man die Bakterien durch Alkaliwirkung aufgelöst hat. Daß sie darin vorhanden ist, das lehrt uns die Immunisierung mit solchen klaren Lösungen, bei der wirksames Agglutinin im Tierkörper gebildet wird. Wir müssen also annehmen, daß die haptophore Gruppe des Agglutinogens, also nach Ehrlich der Rezeptor für das Agglutinin, sehr dauerhaft sei. So ergibt sich, daß wir die Immunisierung zur Erzeugung eines agglutinierenden Serums auf verschiedene Weise herbeiführen können: 1. Indem wir die Tiere mit lebenden Bakterien impfen, was ja auch der Weg bei der Agglutininbildung während einer spontanen Krankheit ist. 2. Können wir die Tiere mit abgetöteten Bakterien immunisieren, indem wir die Bakterien entweder durch Erhitzen auf 60° oder durch andere möglichst wenig eingreifende Verfahren (Formalinbehandlung oder ähnliches) töten. Die dritte Methode ist, daß wir die Bakterien auf 72° erhitzen, wobei, wie schon erwähnt, das Agglutinogen zum Teil verändert wird. Und endlich können wir die Immunisierung auch durch Extrakte aus irgendwie zerstörten Bakterienleibern hervorrufen. Nach den Erfahrungen scheint das erste und das dritte Verfahren, vielleicht auch die Behandlung mit Extrakten am wirksamsten zur Agglutininproduktion zu sein. Die Behandlung mit abgetöteten, aber nicht weiter durch die Hitze veränderten Bakterien erscheint eigentümlicherweise weniger wirksam, als die Behandlung mit Bakterien, die bis auf 72° erhitzt waren. Ob aber die erzielten Agglutinine bei den verschiedenen Immunisierungsmethoden vollkommen identisch sind, das ist noch die Frage.

Wenn man ein Tier auf eine dieser Methoden immunisiert, so kann man den Verlauf, in dem das Agglutinin in seinem Blut auftritt, bei der bequemen Art der quantitativen Agglutininbestimmung recht genau verfolgen. Nach der ersten Impfung bleibt die Wirkung mehrere Tage latent. Der Agglutiningehalt

ändert sich bis etwa zum sechsten Tage noch gar nicht. Dann erfolgt ein steiler Anstieg, so daß im allgemeinen am zehnten Tage nach der Impfung die maximale Wirksamkeit des Serums erreicht ist. Einige Tage bleibt das Serum von annähernd gleicher Wirksamkeit, die Kurve verläuft also horizontal, und dann nimmt die Wirksamkeit des Serums wieder ab, langsamer, als sie angestiegen war und nicht in gleichmäßiger Weise, sondern eigentümlicherweise in Stufen, indem sie zunächst um ein Beträchtliches sinkt, wieder einige Tage annähernd konstant bleibt und sich so immer langsamer der ursprünglich geringen Wirksamkeit des Normalserums wieder nähert. Wenn man, ehe das ursprüngliche Niveau wieder erreicht ist, eine neue Impfung vornimmt, so findet man, falls die eingespritzte Bakterienmenge nicht gar zu klein war, zunächst eine deutliche Verminderung des Agglutiningehaltes; eine Wirkung, die man als die *negative Phase* der Immunisierung bezeichnet. Auf diese folgt aber nach einigen Tagen, und meist viel rascher als nach der ersten Impfung, ein steiler Anstieg, der in den meisten Fällen weit höher geht als nach der ersten Impfung. Der weitere Verlauf ist wieder derselbe wie bei der ersten Impfung. Wiederholt man aber in passenden Abständen die Impfungen mit nicht allzu großen Dosen, so kann man stufenweise die Immunisierung außerordentlich hoch treiben. Man hat auf diese Weise Seren erhalten, die noch in der Verdünnung von eins zu einer Million deutliche Agglutinationswirkung zeigten. Wenn man aber die Impfungen zu rasch aufeinander folgen läßt, oder zu große Bakteriendosen nimmt, so tritt statt der erwarteten Steigerung eine dauernde Abnahme des Agglutiningehaltes ein, den man nun auch durch neue Impfungen nicht wieder zum Steigen bringen kann. Zugleich tritt bei solchen Tieren eine Kachexie ein, und in einzelnen Fällen kann auch ganz unerwarteterweise auf eine Impfung mit kleinen Dosen ein plötzlicher Tod des Tieres folgen. Es ist unwahrscheinlich, daß diese Erscheinungen allein auf der Wirkung des Agglutinogens beruhen, und wir müssen sie deshalb später noch genauer ins Auge fassen. Zu erwähnen ist hier nur noch, daß man bei Tieren, die schon früher immunisiert und längere Zeit nicht mehr geimpft waren, mit außerordentlich kleinen Impfmengen außerordentlich starke Neubildung von Agglutinin hervorrufen kann. Es findet hier ein viel steileres und in den absoluten Mengen bedeutenderes Steigen der Kurve als nach den ersten

Impfungen mit gleicher Dosis statt. Ähnlich ist es auch bei der Bildung anderer Antikörper; z. B. wurde die im 4. Abschnitt angeführte, besonders starke Produktion von Tetanusantitoxin von Knorr unter ähnlichen Verhältnissen beobachtet. Daß im Laufe der Immunisierung nicht nur die Quantität des Agglutinins sich ändert, sondern auch seine Eigenschaften, nämlich die Avidität, die Fähigkeit, von den Bakterien gebunden zu werden, sich zu ändern scheint, wie P. Th. Müller beobachtet hat, haben wir oben schon ausgeführt.

Eigentümlicherweise kann man innerhalb des Kreislaufes der Tiere, auch wenn man ein schon hoch immunisiertes Tier mit großen Bakterienmengen intravenös impft, eine Agglutination nicht nachweisen.

Von einigen Autoren sind auch Beobachtungen gemacht worden, daß nicht spezifische Mittel bei schon immunisierten Tieren die Menge des im Blutserum enthaltenen Agglutinins steigern. Solche Mittel sind das zimtsaure Natrium und das Pilokarpin, und insbesondere die Wirksamkeit des letzteren hat veranlaßt, diese Wirkung zu erklären als eine Sekretion erregende, indem jene Zellen, die im Sinne der Ehrlichschen Theorie durch vermehrte Bildung und Abstoßung von Rezeptoren das Agglutinin produzieren, zu erhöhter Tätigkeit angespornt werden sollen. Nach den Angaben der Autoren, die aber noch der Bestätigung bedürfen, erfolgt nach einer solchen durch Pilokarpin herbeigeführten Steigerung des Agglutiningehaltes ein außerordentlich rascher Abfall. Wenn diese Beobachtungen richtig sind, müssen wir annehmen, daß das im Blut vorhandene Agglutinin dauernd ausgeschieden wird, und daß der anscheinend längere Zeit konstante Gehalt durch ein Gleichgewicht zwischen der Bildung und der Ausscheidung oder Vernichtung des Agglutinins bedingt sei. Eine Ausscheidung von Agglutinin hat man aber mit Sicherheit bisher nur in der Milch von immunisierten Tieren nachweisen können. In dem eigentlichen Exkretionsprodukt, im Urin, ist das nicht gelungen. Einzelne Beobachtungen bei Menschen, daß sich z. B. im Urin von Typhusrekonvaleszenten Agglutininspuren finden, können nicht für theoretisch wichtig gelten, da ja bei solchen Rekonvaleszenten sehr häufig Nierenaffektionen vorhanden sind, durch die der Übertritt auch anderer Blutbestandteile in den Urin bedingt wird, wie er in der Norm nicht statt hat.

In jenen Fällen, in denen Agglutinin in der Milch nachweisbar war, hat man Untersuchungen darüber angestellt, ob es bei der Säugung resorbiert und so die Immunsubstanz auf die Säuglinge übertragen werden kann. Die Beobachtungen verschiedener Forscher haben keine gleichmäßigen Ergebnisse gehabt, was vermutlich von den verwendeten Tierarten abhängt. Immerhin scheint es, als ob in einigen Fällen das Agglutinin durch den Darmkanal resorbiert und in dem Serum des Säuglings unverändert wiedergefunden werden kann.

Dann hat man aber auch versucht, auf eine unmittelbare Weise, durch subkutane oder intravenöse Einspritzung fremdes Agglutinin in den Körper einzuführen, also eine *passive Immunisierung* vorzunehmen, deren Grad man in der agglutinierenden Wirkung des Serums erkennen kann. In solchen Fällen zeigt sich, daß *heterogenes*, d. h. von einer fremden Tierart stammendes *Agglutinin*, und überhaupt fremdes, in einem anderen Körper gebildetes, sehr bald wieder aus dem Kreislauf verschwinden. Im ersten Falle, wenn man das Agglutinin in dem Serum einer fremden Tierspezies einführt, entstehen im Körper gegen dieses fremde Serum gerichtete Antikörper, die wir im nächsten Abschnitt zu besprechen haben, und dadurch werden die Verhältnisse viel verwickelter, da möglicherweise auch gegen das Agglutinin wieder neue Agglutininantikörper gebildet werden, oder es bei Reaktionen der anderen Antigene und Antikörper in Mitleidenschaft gezogen werden kann. Aber ein ziemlich rasches Verschwinden des eingeführten Agglutinins tritt auch in den Fällen ein, wo es von einem Tier der gleichen Art stammt, und auch diese Beobachtungen sprechen dafür, daß ein konstanter Agglutiningehalt nur die Folge einer fortwährenden Neubildung des Agglutinins sein könne. Für einen Abbau des im Kreislauf befindlichen Agglutinins spricht endlich auch die von P. Th. Müller beobachtete, mit der quantitativen Abnahme Hand in Hand gehende Aviditätsminderung in den späteren Stadien nach der Immunisierung.

VII. Präzipitation und Präzipitine.

Das Phänomen der Agglutination und die Bildung der Agglutinine steht in naher Beziehung zu der Präzipitation und den Präzipitinen, mit denen wir uns nun zu beschäftigen haben. Einige Forscher versuchen die Agglutination zu erklären mit Hilfe der Annahme einer Präzipitation von vorher gelösten Substanzen, durch die die Bakterien verklebt oder, exakter ausgedrückt, einzeln so umhüllt werden, daß dadurch die physikalischen Eigenschaften ihrer Oberfläche gegen die Suspensionsflüssigkeit und gegeneinander verändert werden. Nach manchen Beobachtungen aber scheint es, daß Präzipitation und Agglutination, Präzipitinbildung und Agglutininbildung, doch voneinander unabhängig seien, wenn freilich auch sehr häufig beide nebeneinander und gleichzeitig auftreten. Da wir, wie schon ausgeführt, eine Vielheit der Agglutinine auch gegen ein bestimmtes Bakterium annehmen müssen, und dasselbe für die Präzipitine gilt, so ist eine teilweise Identität der Agglutinine und der Präzipitine nicht auszuschließen.

Als *Präzipitine* bezeichnet man solche Substanzen, die gelöste Körper aus ihrer Lösung in spezifischer Weise auszufällen vermögen. Dabei handelt es sich freilich um die Fällung von kolloidalen Stoffen, die also vorher im Solzustande vorhanden waren, nicht etwa um die Ausfällung von echten Kristalloiden, die gelöst waren. Schon daraus folgt, daß eine physikalisch-chemische scharfe Trennung von der Agglutination nicht möglich ist. Wir können es nur so definieren, daß es sich bei der Agglutination um mikroskopisch sichtbare geformte Teilchen handelt, bei der Präzipitation dagegen um die Überführung von Kolloidsolen in Gele.

Zuerst wurde das Phänomen der Präzipitation von Kraus 1897 in bezug auf Bakteriensubstanzen erkannt. Wenn man mit Bakterienkulturen oder Extrakten aus ihnen Tiere immunisiert, so gewinnt das Serum die Eigenschaft, nicht nur die Bakterienaufschwemmungen durch Agglutination auszuflocken, sondern auch mit dem bakterienfreien Filtrat aus älteren Bakterienkulturen, in denen die Leibessubstanz derselben gelöst sein muß, Ausfällungen zu geben. Die Spezifität dieser Reaktion ist in ähnlichem Maße vorhanden, wie bei der Agglutination. Ebenso verhalten sich die Präzipitine auch gegenüber dem Erhitzen, sie sind

bei 55 bis 60° beständig, dagegen nicht mehr bei Temperaturen, die sich der Siedehitze nähern. Auch hier müssen wir nach den eigentümlichen Verhältnissen der Gruppenpräzipitation und der teilweisen Absorption der Präzipitine durch das Filtrat aus Bakterien, die nicht mit den zur Immunisierung verwendeten identisch sind, auf eine verwickelte Zusammensetzung des wirksamen Präzipitins aus einzelnen Teilsubstanzen schließen.

Wenn man chemisch untersucht, in welchem Anteil des durch Eiweißfällungsmittel ausgefällten Immunserums die präzipitierende Wirkung enthalten ist, so findet man sie an die Euglobulinfraktion gebunden. Nur in einzelnen Fällen scheint auch ein Teil des Präzipitins mit dem Pseudoglobulin ausgefällt zu werden. Der Niederschlag, der bei der Mischung des präzipitinhaltigen Serums mit dem betreffenden Bakterienextrakt entsteht, ist amorph und sehr voluminös, so daß er im Glase eine sehr bedeutende Fällung vortäuscht, obgleich er nur ein sehr geringes Trockengewicht hat. Er ist aber zugleich so fein, daß er auch die dichtesten Filter (abgesehen von Bechholds Kolloidfiltern) passieren kann. Seine Menge ist vorzugsweise von der Konzentration und dem Wirkungsgrade des Immunserums abhängig, weniger von der Konzentration und der angewendeten Menge des Antigens. Chemisch erweist sich der Niederschlag als eine Eiweißsubstanz. Da nun einige Beobachtungen darauf hinweisen, daß die *präzipitinogenen Substanzen* nicht immer Eiweiß zu sein brauchen, so liegt das Verhältnis höchstwahrscheinlich so, daß der Niederschlag in vielen Fällen zum größten Teil aus einer Eiweißsubstanz des Immunserums, dem Präzipitin, besteht; man darf sich durch die üblichen Ausdrücke Präzipitin und *präzipitable Substanz* nicht bestimmen lassen, in dem ersteren das aktive Prinzip, in der Lösung des Antigens den Hauptbestandteil des Niederschlages zu suchen, sondern muß sich vorstellen, daß es sich um die gegenseitige Ausfällung zweier kolloidal gelöster Körper handelt.

Bald nach der Entdeckung der Bakterienpräzipitine, die ganz naturgemäß mit dem Agglutinin in die allernächste Beziehung gesetzt wurden, fand man, daß auch andere Substanzen zur Präzipitinbildung Anlaß geben; z. B. mit den schon erwähnten Toxinlösungen aus dem Samen der Ricinuspflanze, dem Ricin, läßt sich bei der Immunisierung der Tiere dem Serum nicht nur antitoxische

Wirkung verleihen, sondern zugleich erhält es auch die Fähigkeit, in der Ricinlösung eine Präzipitation zu bewirken. An diese Erfahrungen schlossen sich dann unmittelbar jene an, daß sich Präzipitin gegenüber Eiweißlösungen verschiedener Art, pflanzlicher und tierischer Herkunft, gewinnen lasse, die an und für sich durchaus nicht giftig sind.

Diese allgemeine Verbreitung der Bildung von Antikörpern hat eine außerordentliche theoretische Bedeutung. Wir können sie als eine Bestätigung auffassen für die Ehrlichsche Annahme, daß mit allen den Stoffen, die als Nährstoffe für das Zellprotoplasma dienen können, chemische Bindungen und die Bildung spezifischer Antikörper eintreten kann. Ein weiteres großes Interesse hat die außerordentlich große Empfindlichkeit der Probe, die insbesondere in bezug auf den Nachweis bestimmter Eiweißsubstanzen über alle chemischen Reaktionen für dieselben weit hinausgeht. Für die Empfindlichkeit der Probe ist es außerordentlich günstig, daß man von dem Reagens, nämlich dem spezifischen Immunserum, einen Überschuß der nachzuweisenden Probe zusetzen kann. Obgleich es sich also bei den Eiweißfällungen auf beiden Seiten um Eiweißsubstanzen handelt, dürfen wir aus diesem Mengenverhältnis der wirksamen Substanzen schließen, daß eigentlich das Präzipitin durch eine geringe Menge Präzipitinogen ausgefällt wird und nicht umgekehrt. Diese Anschauung wird durch quantitative Versuche von Welsh und Chapman (1908) gestützt, die fanden, daß beim Zusatz kleiner Mengen (1 bis 2,5 mg Trockensubstanz) von Präzipitinogen zu sehr viel mäßig verdünntem Antiserum das Trockengewicht des Präzipitats mindestens das doppelte und bis zum 25 fachen des Gewichtes des Präzipitinogens betrug; dabei war dieses in der Regel bei dem ersten Ausfällen nicht vollständig mitgerissen, sondern wirkte noch fällend bei weiterem, wiederholtem Zusatz von Präzipitinseren zu der vom ersten Präzipitat abzentrifugierten Flüssigkeit. Das Präzipitinogen im Überschuß verhindert im Gegenteil die Ausfällung, also das Sichtbarwerden der Reaktion, ja unter Umständen kann ein nachträglicher Zusatz des Präzipitinogens den schon gebildeten Niederschlag wieder auflösen. Ein Überschuß des Präzipitins dagegen ist nicht nur für die Reaktion als solche nicht störend, sondern er wird auch bei ihr gebunden oder vielleicht nur in den Niederschlag mitgerissen, jedenfalls aber ebenso wie ein Überschuß von Agglu-

tinin bei der Agglutination zum allergrößten Teil unwirksam, so daß eine kleine Menge des Präzipitinogens eine vielmals größere Menge Präzipitin, als zu seinem Nachweis nötig wäre, aus der Lösung fortnehmen kann.

Das erste spezifische Eiweißpräzipitin, das gefunden wurde, war das Präzipitin gegen bestimmte Milcharten, das Bordet im Jahre 1899 nachwies. Sehr bald fand man, daß man ähnliche Fällungssubstanzen auch durch subkutane Impfung mit Eieralbumin und mit dem Blutserum verschiedener Tierarten erhalten könne. Diese verschiedenen Präzipitine haben einen außerordentlich hohen Grad der Spezifität in bezug auf die Tierarten, gegen deren Eiweißstoffe sie gerichtet sind. Viel geringer ist die Spezifität gegenüber den chemischen Eiweißarten, die aus demselben Tiere sich darstellen lassen. So gelingt es nicht, durch biologische Reaktionen die verschiedenen Eiweißarten eines Blutserums, die Albumine und Globuline zu trennen. Eine Ausnahme hiervon macht eigentümlicherweise die chemisch nicht besonders zu definierende Substanz der Kristallinse des Auges. Man kann, wenn man Tiere mit dem Extrakt aus der Kristallinse des Auges impft, ein spezifisches, nur auf die Linsensubstanz und nicht auf andere Eiweißkörper derselben Tiere wirkendes Serum gewinnen. Höchst merkwürdigerweise ist nun dieses Linsenpräzipitin kaum artspezifisch, sondern reagiert mit der Linsensubstanz aller Wirbeltierarten, ja sogar auch von Cephalopoden. In allen anderen Fällen aber ist, wie gesagt, die Artspezifität sehr ausgesprochen, und daraus ergibt sich die außerordentlich große praktische Bedeutung dieser Reaktionen, insbesondere in ihrer gerichtsärztlichen und auch in einigen anderen Anwendungsweisen. Es ist nicht ganz ausgemacht, ob es denn das betreffende Eiweiß, das wir nachzuweisen suchen, selber ist, das die Fällungsreaktion ergibt, oder ob vielleicht die spezifischen Präzipitinogene, die die Bildung des Präzipitins im Tierkörper hervorrufen und nachher mit ihm die Fällung geben, dem Eiweiß nur in kleinen Mengen beigemischt oder locker chemisch mit ihm verbunden sind. Man hat diese Frage durch die chemische Untersuchung des Präzipitats zu lösen versucht, die aber sehr schwierig ist bei den geringen Gewichtsmengen, die man nur für die schwierige chemische Eiweißuntersuchung gewinnen kann. Immerhin fand man, daß das Präzipitat, das durch ein Antimilchserum und die betreffende Milch entsteht,

durch seinen hohen Phosphorgehalt als großenteils aus Kaseïn bestehend charakterisiert ist, und ebenso zeigte v. Dungern, daß das spezifische Präzipitat mit dem Blutplasma eines Krebses, der Maja, den eigentümlichen Kupfergehalt besitzt, der für die Blutflüssigkeit dieser Tiere charakteristisch ist. Trotzdem aber ist es nicht ausgeschlossen, daß diese Eiweißkörper von eigentümlicher chemischer Struktur nur sekundär bei der Fällung in den Niederschlag mitgerissen, nicht selber unmittelbar durch das Präzipitin ausgefällt werden.

Höchst interessant ist die Rolle, welche die Salze bei diesen spezifischen Präzipitationen spielen. So ist bei der Ausfällung einer Kaseïnlösung mit einem Laktoserum (d. h. einem durch die Immunisierung mit Milch gewonnenen präzipitierenden Serum) die Anwesenheit von Calciumsalzen notwendig, in ganz ähnlicher Weise wie bei der Labfällung. Die Calciumsalze können hier in gewissem Maße vertreten werden durch die chemisch so nahe verwandten Baryumsalze. Auch bei der Agglutination haben wir gesehen, daß die Anwesenheit von Salzen, in jenem Falle von Kochsalz, zu dem Eintritt der Reaktion notwendig war, aber die spezifische Bedeutung der Calciumsalze in diesem Falle ist doch anders und größer als die des Chlornatriums bei der Agglutination. Wenn man nämlich das Präzipitat mit reiner Kochsalzlösung auswäscht, um alle Reste des zugesetzten Serums und der Erdalkalisalze zu entfernen, so geht es wieder in Lösung über, und diese Lösung des Präzipitats ist nun fällbar erstlich durch Calciumchlorid, zweitens durch frisches Laktoserum und drittens auch durch Lab. Es handelt sich hier also augenscheinlich um reversible Prozesse, bei denen die drei Stoffe Präzipitin, Präzipitinogen (Kaseïn) und Calciumsalz in Reaktion miteinander treten. Eine vollständige Übereinstimmung mit der Labwirkung, für die ja ebenfalls die Anwesenheit von Calciumsalzen notwendig ist, ist aber doch nicht vorhanden.

Werden die präzipitierenden Sera auf 70° oder höher erhitzt, so verlieren sie nicht nur ihre präzipitierende Wirksamkeit mehr oder minder vollkommen, sondern sie hemmen nun auch die Präzipitation durch unerhitztes Immunserum in ähnlicher Weise, wie wir das bei den Agglutininen schon gesehen haben. Man hat daraus auf die Anwesenheit von *Präzipitoiden*, also zum Teil veränderten Substanzen, nach der Ehrlichschen Vorstellung, geschlossen.

Wie schon erwähnt, hat die Präzipitinreaktion eine außerordentlich große praktische Bedeutung gewonnen. Da es nämlich mit ihr möglich ist, das Blutserum verschiedener Tierarten, auch wenn es nur in den kleinsten Mengen vorhanden ist, als solches zu erkennen, so haben wir in ihr ein Mittel gefunden, um Blutspuren verschiedener Tierarten, also auch des Menschen und der Tiere, zuverlässig zu unterscheiden. Auf die Möglichkeit, dieses Mittel bei gerichtsärztlichen Untersuchungen anzuwenden, hat A. Wassermann zuerst hingewiesen; die Ausbildung der Methode zu solcher Zuverlässigkeit, wie sie bei derartigen Untersuchungen erfordert wird, ist Uhlenhuth zu verdanken. Diese praktische Aufgabe und zugleich das Interesse an deszendenz-theoretischen Fragen haben dazu geführt, die Artspezifität der Präzipitinreaktion in außerordentlich sorgfältiger und ausgedehnter Weise zu untersuchen. Dabei haben sich ganz ähnliche Verhältnisse ergeben, wie wir sie schon bei der Agglutination gefunden haben.

Ein Immunserum, das durch Einspritzen des Blutserums eines Wiederkäuers, z. B. des Schafes, bei Kaninchen erzeugt ist, gibt nämlich Niederschläge auch mit dem Serum aller anderen Wiederkäuer; gegenüber dem von fernerstehenden Arten, wie z. B. der Kuh, sind diese Niederschläge quantitativ geringer, also weniger voluminös bei gleicher Konzentration der reagierenden Lösungen, aber gegenüber nahestehenden Arten, bei unserem Beispiel bei Vergleich von Ziegen- und Schafserum, ist gar kein Unterschied bemerkbar. Man hat nun mit sorgfältigen Meßmethoden die Quantität des entstehenden Niederschlages bestimmt; Nuttall hat diese Methode für die Bestimmung der Blutsverwandtschaft der Arten zu hoher Vollkommenheit gebracht. Für die gerichtlichen Untersuchungen ist aber dieses Verfahren nicht anwendbar, weil es voraussetzt, daß man genau den Verdünnungsgrad und die Art der Bereitung der verwendeten Blutlösungen kennt. Man hat deshalb ganz spezifisch wirkende präzipitierende Sera nach dem Prinzip des Castellanischen Versuches bereitet, indem man das Immunserum zuerst mit dem Serum einer „mitpräzipitierten" Tierart versetzt und das gebildete Präzipitat durch Zentrifugieren entfernt. Die klare Flüssigkeit gibt dann noch mit dem homologen Blut, mit dem das Tier geimpft war, einen Niederschlag, nicht mehr mit dem der verwandten Art, gegenüber dessen Serum sie erschöpft ist. Durch entsprechendes Verfahren

hat man nicht nur streng artspezifische, sondern auch organspezifische Präzipitine darstellen können. Diese Versuche lehren uns wieder, wie außerordentlich mannigfaltig und zusammengesetzt die Präzipitine und die Präzipitogene sind. Aber für die gerichtlichen Proben ist auch dies Verfahren wenig zweckmäßig, weil die Darstellung der streng spezifischen Sera auf diesem Wege sehr schwierig ist und zu manchen Fehlerquellen Anlaß gibt, und weil mit der Entfernung der Präzipitinanteile, die größeren Tierfamilien gemeinsam zukommen, die Gesamtmenge des Niederschlages und damit die Empfindlichkeit der Proben sehr abnimmt. Uhlenhuth hat dafür das Verfahren ausgearbeitet, sehr hoch wirksame präzipitierende Sera darzustellen und sie so an der Grenze ihrer Wirksamkeit zu verwenden, daß sie nur noch mit dem homologen Blutserum sichtbare Fällungen geben. Die Grenze der Wirksamkeit wird aber hier nicht, wie bei den Agglutininen, durch Verdünnung des Immunserums, sondern durch Verdünnung des zu untersuchenden Serums erreicht. Uhlenhuth empfiehlt als Regel, einem Kubikzentimeter einer etwa zehntausendfachen Verdünnung von diesem ein Zehntelvolum des unverdünnten Immunserums zuzufügen. Handelt es sich um so geringe Blutspuren, daß man nicht einmal die wenigen zur Hauptprobe und den mehrfachen Kontrollen nötigen Kubikzentimeter einer derartigen Verdünnung herstellen kann, so kann man die äußerste Empfindlichkeit der Probe nach dem Vorgang von Hauser dadurch erreichen, daß man die Reagenzien in Kapillaren übereinander schichtet und die Fällungen an der Grenzschicht als ringförmige Trübungen mit der Lupe beobachtet.

Daß die Abweichungen von der strengen Spezifität, die Mitpräzipitation, in der Tat darauf beruhen, daß das Blutserum verschiedener Tierarten zum Teil identische Präzipitine enthält, dafür lassen sich v. Dungerns Erfahrungen bei der Immunisierung eines Tieres mit zwei verschiedenen Bluteiweißen nacheinander als Beweis verwenden. Das Serum solcher Tiere wirkt präzipitierend auf die beiden Tiersera, mit denen es vorher behandelt war. Aber es wirkt nicht nur spezifisch auf diese beiden Arten, sondern in verhältnismäßig recht hohem Maße auch auf das Blutserum vieler anderer Tiere. Wir können in diesem Falle annehmen, daß die Präzipitinbildung gegen die spezifischen Präzipitinogene der beiden Tierarten in etwa dem gleichen Maße erfolgt sei, wie bei einer

einfachen Immunisierung. Aber die Präzipitinbildung gegen die gemeinsamen Präzipitinogene ist in diesem Falle besonders stark, da ja die erste Immunisierung schon vorbereitend gewirkt hat für die zweite, und infolgedessen werden solche gegen beide Tierspezies und noch andere ihnen verwandte Arten gemeinsam gerichtete Präzipitine in einem solchen Doppelserum besonders reichlich vorhanden sein (vgl. 6. Abschnitt, S. 59).

Wenn es sich für gerichtliche oder medizinalpolizeiliche Zwecke darum handelt, spezifische Sera zu gewinnen, mit denen man das Blut zweier nahe verwandter Tierarten unterscheiden kann, so liegen infolge der Mitpräzipitation die Dinge ziemlich schwierig. Es ist aber Uhlenhuth gelungen, auch hier ganz spezifisch wirkende Sera zu bekommen, indem er die eine der beiden zu unterscheidenden Tierarten als den Lieferanten des Präzipitins gewählt hat. Denn da gegen die eigenen Serumstoffe Antikörper gewöhnlich nicht gebildet werden, so treten hier nur die für den Unterschied der beiden Blutarten charakteristischen Präzipitinogene in Wirksamkeit. Während es also nicht möglich ist, nach der Immunisierung mit Hasen- oder mit Kaninchenblut beim Pferde oder der Ziege oder dem Huhn Präzipitin zu gewinnen, durch das man jene beiden Blutarten sicher unterscheiden kann, gelingt dies, wenn man Kaninchen mit Hasenblut einspritzt. Dann gewinnt man ein Serum, welches gegen Hasenblut sehr wirksam, gegenüber Kaninchenblut vollkommen unwirksam ist. Allgemein anwendbar scheint dies Verfahren übrigens nicht zu sein, weil in manchen Fällen beim Einspritzen nahe verwandten Blutes jede Präzipitinbildung ausbleibt, z. B. bei der Behandlung des Pferdes mit Eselblut. Überhaupt eignen sich die Tierarten in sehr verschiedenem Maße als Präzipitinlieferanten, am besten Kaninchen und Hühner.

Die eben ausgesprochene Regel, daß nur mit Blut oder Organsaft einer anderen Tierart präzipitierende Sera gewonnen werden können, gilt übrigens nicht ohne Ausnahme. In manchen Fällen hat man eine gewisse Fällungsreaktion auch erhalten, wenn man mit dem Blute eines Tieres ein anderes derselben Art behandelte und nachher diese beiden Serumproben mischte. Man spricht dann von *Isopräzipitinen*, und wir müssen wohl annehmen, daß es sich hier um individuelle Variationen in der Zusammensetzung der Serumstoffe handle. Das ist für die praktische Verwertbarkeit der Reaktionen von geringer Bedeutung. Von viel

größerer sind die individuellen Verschiedenheiten der zur Immunisierung verwendeten Tiere. Sie reagieren auf die Impfungen in sehr wechselnder Weise und bei manchen sind hochwertige Sera kaum oder gar nicht zu erlangen, weil sie bei den Versuchen schwer an der Serumkrankheit, die später zu besprechen ist, erkranken oder sogar daran eingehen. Es gehört deshalb eine besondere Erfahrung und reichliches Tiermaterial dazu, um gute präzipitierende Antisera von solcher Verläßlichkeit, wie es insbesondere für die gerichtlichen Untersuchungen nötig ist, zu gewinnen. Man ist bei der großen Bedeutung dieser Untersuchungen deshalb dazu übergegangen, die Gewinnung dieser Sera in einzelnen besonders dafür eingerichteten staatlichen Instituten zu konzentrieren. Solche sind z. B. für das Reich die biologische Abteilung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes, für Preußen das Königliche Institut für Infektionskrankheiten, für Bayern das hygienische Institut zu München und andere.

Außer zum Nachweis bestimmter Blutarten in Mordprozessen benutzt man diese Untersuchungen auch für andere gerichtliche Zwecke, z. B. zu dem Nachweis, ob in einer Wurst oder einem ähnlichen Nahrungsmittel die angegebenen Fleischarten oder neben ihnen oder gar statt ihrer nur Ersatzmittel, z. B. Pferdefleisch, vorhanden sind. Großes allgemeines Interesse hat die Anwendung dieser sogenannten biologischen Methode auf Fragen der Deszendenz hervorgerufen, insbesondere die Feststellung, daß sich nach ihr eine sehr enge „Bluts"-Verwandtschaft des Menschen und der anthropoiden Affen, eine geringere, und zwar gradweise in Übereinstimmung mit der morphologischen Klassifizierung, von beiden mit den anderen Affen der Alten und der Neuen Welt und mit den Lemuren ergibt. Es ist auch behauptet, aber freilich nicht von anderer Seite bestätigt worden, daß es gelinge, durch quantitative Unterschiede der Reaktion verschiedene Menschenrassen zu unterscheiden.

Nuttall hat diese Reaktionen auf sehr viele Tiere aller Klassen angewendet und gezeigt, daß tatsächlich die Mitpräzipitation in ihrem Maße und ihrer Ausdehnung mit den natürlichen Verwandtschaftsgruppen der Tiere zusammenfällt. Wenn auch diese Untersuchungsmethode recht umständlich und im Einzelfalle nicht absolut zuverlässig ist, so kann sie uns doch in solchen Fällen, wo die morphologische und entwickelungsgeschichtliche

Untersuchung Zweifel offen läßt, wertvolle Hinweise dafür geben, ob eine nähere Verwandtschaft zwischen zwei Tierarten vorhanden ist. Es ist gewissermaßen eine Probe auf die chemische Konstitution der Körperflüssigkeiten, in der die höchst spezifizierten, in ihrem wirklichen Bau uns noch unbekannten Eiweißkörper in Frage kommen. Es ist verständlich, daß Ähnlichkeiten und Abweichungen in diesem chemischen Aufbau bei der Entwickelung einer Tierform aus der anderen in ähnlichem Maße sich erhalten und neu auftreten, wie in den Grundzügen des morphologischen Baues.

Die Präzipitinbildung, die im Organismus eines Kranken gegenüber den Substanzen des Infektionserregers eintritt, hat man auch zu diagnostischen Zwecken verwendet; daß dies möglich ist, hat aber mehr theoretisches als praktisches Interesse, da fast immer die Agglutination ein einfacheres oder die in den folgenden Kapiteln zu besprechenden Verfahren ein empfindlicheres Hilfsmittel der Diagnose darstellen. Ein besonderes theoretisches Interesse aber erwecken die Versuche, auf diesem Wege auch solche Infektionskrankheiten zu erkennen, deren Erreger noch unbekannt oder nicht künstlich zu züchten sind. Man ging von der Vorstellung aus, daß in den Frühstadien der Infektion sich Leibessubstanz der im Kampf mit dem Wirt zugrunde gegangenen Parasiten im Blutserum oder im erkrankten Gewebe gelöst finden müsse, in der Rekonvaleszenz aber Antikörper und darunter auch Präzipitine gegen diese, und mischte deshalb Serum von frisch erkrankten und von genesenden Individuen. In manchen Fällen, z. B. wenn die Seren eines an florider Syphilis und eines an tertiärer Syphilis Leidenden übereinander geschichtet werden, tritt tatsächlich eine Präzipitation ein und bestätigt so die Vermutung, daß im Frühstadium der Krankheit die gelösten Antigene in nachweisbarer Menge im Blute vorhanden sind. Sehr überraschenderweise hat man dann durch analoge Versuche bei künstlich mit Bakterien oder mit Eiweißlösungen immunisierten Tieren auch zeigen können, daß zeitweise gleichzeitig Präzipitin und präzipitinogene Substanz, also Antigen und Antikörper in reaktionsfähigem Zustande und doch unverbunden im Blute zirkulieren können.

Man hat über die Bildung und die Mengenverhältnisse der Präzipitine nach einzelnen Impfungen Untersuchungen angestellt und dabei Kurven erhalten, die den Agglutininkurven durchaus

entsprechen. Über die Organe und die Zellarten, die die Präzipitine bilden, wissen wir aber noch nichts. Nur aus einem Versuche v. Dungerns über die Einimpfung von fremdem Serum in die vordere Augenkammer scheint hervorzugehen, daß in diesem Falle eine lokale Bildung von Präzipitin stattgefunden hat, ohne daß das Präzipitinogen in den Kreislauf übergetreten ist. Wir können das vermutungsweise dahin verallgemeinern, daß an jedem Orte der Einimpfung, und insbesondere auch im Bindegewebe, die Antikörperbildung statthaben könne und nicht an bestimmte, z. B. die hämatopoetischen Organe, gebunden sei.

VIII. Bakteriolyse und Hämolyse.

(Bordets und Ehrlichs Theorien.)

Wir wenden uns einer neuen Gruppe von spezifischen, und zwar gegen Zellen gerichteten Antikörpern zu, deren Bedeutung für die ganze Immunitätstheorie die allergrößte ist. Ihre genauere Kenntnis ging aus von dem R. Pfeifferschen Cholera-Meerschweinchenversuch, der darin besteht, daß zur Prüfung eines spezifischen Choleraantiserums dieses gleichzeitig mit einer kleinen Menge virulenter Cholerabakterien einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingespritzt wird. Wird bei einem derartigen Versuch zur Kontrolle statt des Antiserums physiologische Kochsalzlösung oder Normalserum derselben Tierart, von der das Antiserum stammt, genommen, so gehen diese Kontrolltiere an einer Vermehrung der Choleravibrionen in ihrer Bauchhöhle und darauf folgender Vergiftung in der Regel binnen 48 Stunden ein. Die Vermehrung der Choleravibrionen in diesem Falle kann man unter dem Mikroskop verfolgen, wenn man von Stunde zu Stunde durch die leicht verklebte Impfwunde Glaskapillaren in die Bauchhöhle einführt, und Tröpfchen der eingespritzten Flüssigkeit und des sich bildenden Exsudates zur mikroskopischen Untersuchung entnimmt. Man sieht dann, daß im Anfang wohl ein Teil der eingeführten Bakterien zugrunde geht und verschwindet, daß aber immer zahlreiche unveränderte und eigenbewegliche Choleravibrionen übrigbleiben, und schon nach wenigen Stunden eine lebhafte Vermehrung derselben einsetzt, die nun bis zum Tode des Tieres fortschreitet. Hat man dagegen ein gutes Anti-

choleraserum eingeführt, unter Umständen in winzigen Mengen, d. h. in starker Verdünnung mit Kochsalzlösung, so beobachtet man, daß die eingeführten Choleravibrionen schon nach sehr kurzer Zeit einer eigentümlichen Veränderung unterliegen, ganz ähnlich derjenigen, die man bei den Buchnerschen Alexinversuchen im Glase, wenn auch nicht so ausgesprochen, beobachten kann. Die eigentlichen Vibrionen nämlich verblassen und in ihren Polen, zuweilen auch in der Mitte entstehen stark glänzende, rasch anschwellende Kugeln, in die sich ihr Protoplasma gewissermaßen zurückzieht. Diese Körnchen- oder Granulabildung nimmt immer zu, die unveränderten Bakterien verschwinden bald ganz, allmählich auch die Körnchen, indem sie immer größer und weniger lichtbrechend werden, also quellend sich auflösen; zum Teil werden sie vorher noch von Phagozyten aufgenommen. Am anderen Tage zeigt das betreffende Peritoneum nur ein geringes, Eiterzellen enthaltendes Exsudat, und das Tier bleibt am Leben. War das Antiserum nicht wirksam genug oder in zu geringen Mengen eingeführt, so kann man auch eine starke Körnchenbildung und lange dauernde Verminderung der Vibrionen und Hemmung ihrer Vermehrung beobachten, später aber tritt doch eine Vermehrung von einzelnen noch übriggebliebenen Bakterien ein, und der Endausgang ist Überschwemmung des Bauchfelles mit Bakterien und der Tod des Tieres.

Das Auffallendste und praktisch Wichtigste bei diesen Versuchen ist die große Spezifität. Die Körnchenbildung, die Hemmung der Vermehrung und der Schutz des Tieres treten nur ein, wenn echte Choleravibrionen und Anticholeraserum zusammen eingeführt werden, und dieser *Pfeiffersche Versuch* ist deshalb auch zur Diagnose frisch isolierter Choleravibrionen empfohlen und in ausgedehntem Maße angewendet worden, um so mehr, als er vor den Agglutinationsproben ausgearbeitet und bekannt wurde. Ganz ähnliche Versuche lassen sich auch mit Typhusbakterien und noch mit anderen für den Menschen teils pathogenen, teils nichtpathogenen Bakterien, hauptsächlich aus der Gruppe der Vibrionen und der typhusähnlichen Stäbchen, anstellen. Nimmt man schon immunisierte Tiere, denen man dasselbe Bakterium in ihre Bauchhöhle einspritzt, mit dem sie vorher immunisiert waren, so findet man, was ja nicht überraschen kann, eine durchaus ähnliche Auflösung dieser Bakterien in der Bauchhöhle. Bringt man dagegen

das Immunserum solcher Tiere mit den betreffenden Bakterien im Reagenzglase zusammen, so sieht man derartige Veränderungen nur im unverdünnten frischen Serum eintreten, so daß ein sehr deutlicher Unterschied von der nicht spezifischen Alexinwirkung nicht vorhanden ist. Hat man ein Tier passiv durch subkutane oder intravenöse Einspritzung von Immunserum immunisiert und impft dann in die Bauchhöhle die betreffenden Bakterien ein, so verhält es sich wie ein aktiv immunisiertes.

Es kommt also augenscheinlich in dem Peritoneum der Meerschweinchen etwas zu dem Immunserum hinzu, oder es wird dort das Immunserum irgendwie verändert, so daß es nun erst wirklich Bakterien auflösen und abtöten kann. Man kann auf diese Annahme die Probe machen, indem man das verdünnte Immunserum in das Peritoneum spritzt, nach einiger Zeit — ehe es vollkommen resorbiert ist — es wieder daraus entnimmt und nun in vitro mit Bakterien zusammenbringt. Tatsächlich ist dann seine bakterizide Wirkung viel stärker als vor der Einführung in das Peritoneum. Es schien zuerst, als ob hier die Wirkung lebender Zellen oder ein von ihnen frisch abgeschiedenes Sekret im Spiele seien; durch die im folgenden besprochenen Beobachtungen von Bordet wurde gezeigt, daß lediglich im klaren Serum enthaltene Substanzen in Frage kommen.

Bordet hat beobachtet, daß die Steigerung der Wirksamkeit in der Bauchhöhle um so auffallender ist, je längere Zeit das Immunserum nach der Entnahme aufbewahrt war. Frisch aus dem Blutkuchen abgeschiedenes Serum wirkt auch in vitro deutlich bakterizid, wenn es nicht zu stark verdünnt wird. Beim Stehen, auch im Eisschrank, verliert es diese Wirksamkeit, behält aber die oben geschilderten schützenden Eigenschaften für den Fall, daß man es in die Bauchhöhle oder in die Blutbahn eines Tieres einführt. Denselben Verlust der Wirksamkeit, wie er allmählich beim Stehen eintritt, kann man auch sehr rasch und vollkommen herbeiführen, wenn man das Serum mindestens 10 Minuten auf mindestens 55° C erhitzt. Ein solches erhitztes Serum bezeichnet man als inaktiviert, wie wir schon im 2. Kapitel sahen.

Dieses inaktivierte Immunserum wirkt im Pfeifferschen Versuch genau wie frisches Serum. Es läßt sich aber, wie Bordet zuerst gezeigt hat, auch für den Reagenzglasversuch wieder reaktivieren, wenn man ihm nämlich eine verhältnismäßig geringe

an und für sich nicht wirksame Menge eines frischen Serums, das nicht von einem Immuntiere zu stammen braucht, zusetzt. Am besten reaktivierend wirkt im allgemeinen Serum derselben Tierart, von der das Immunserum stammt, sonst aber für die meisten Immunsera ganz besonders gut das Meerschweinchenserum. Die Mischung eines stark verdünnten oder inaktivierten Immunserums und eines mäßig verdünnten frischen Normalserums entfaltet also eine Wirksamkeit, die die seiner beiden Komponenten weit übertrifft.

Aus diesen Beobachtungen hat man geschlossen, daß bei der bakteriziden Wirkung eines Immunserums und im Pfeifferschen Versuch es sich um die gleichzeitige Wirksamkeit zweier verschiedener Substanzen handle. Nämlich erstens um einen hitzebeständigen und überhaupt dauerhaften Immunkörper und zweitens um eine Substanz, die gegen Hitze und beim Aufbewahren sehr unbeständig, also labil ist. Ehrlich hat für diese zweite Substanz, die hinzukommen muß, damit die bakterizide Wirkung des Immunkörpers eintritt, die Bezeichnung *Addiment* eingeführt, wodurch er ohne jedes Präjudiz ausdrücken will, daß zu dem spezifischen Immunkörper noch ein zweiter hinzukommen muß, damit die Wirkung eintritt; die spätere von Ehrlich eingeführte Bezeichnung *Komplement*, die heute am häufigsten gebraucht wird, wird unten erläutert werden. Andere Forscher und insbesondere Bordet haben darauf hingewiesen, daß diese zweite Substanz in ihrer Unbeständigkeit gegen Erhitzen und beim Aufbewahren und auch noch in anderer Beziehung sich ebenso verhielte, wie das schon in dem zweiten Kapitel besprochene Buchnersche *Alexin*, und sie bezeichnen sie daher mit diesem Worte. Da es nun aber strittig ist, ob und in welchem Maße sie mit den wirksamen Substanzen des normalen Blutserums zu identifizieren sei, so hat dieser Gebrauch der älteren Bezeichnung viele Übelstände. Andererseits haben auch die Ehrlichschen Bezeichnungen, wie gleich des näheren auszuführen ist, eine Bedeutung erlangt, die auf den ganz speziell von Ehrlich aufgestellten Theorien beruht, so daß sie deshalb ganz allgemeine Anerkennung nicht gefunden haben. Metschnikoff hat es unter diesen Umständen für zweckmäßig gehalten, noch eine dritte, wie er meinte, neutrale Bezeichnung für diese zweite Substanz einzuführen, die aber freilich aus seinen Theorien über ihre Bildung und sonstige Bedeutung abgeleitet ist,

nämlich *Zytase*, wie er schon früher das Alexin genannt hatte. Diese vierte Bezeichnung hat die wenigste Verbreitung gefunden. Am zweckmäßigsten, weil am wenigsten einer Theorie präjudizierend, wäre wohl die auch nach den Prioritätsgesetzen richtigste, heute von den Engländern noch gebrauchte Bezeichnung als *Addiment*.

Die weitere Entwickelung der Lehre von den Bakteriolysinen wurde im höchsten Maße beeinflußt durch analoge Beobachtungen, die man nicht an den Bakterien, sondern den roten Blutkörperchen gemacht hat. Manche Tiersera haben die Eigentümlichkeit, das Blut anderer Tierarten, wenn man sie mit diesem mischt, lackfarben zu machen, d. h. die Blutkörperchen derselben so zu verändern, daß das Hämoglobin aus ihnen hinaus in die Flüssigkeit diffundiert und sogenannte Blutkörperchenschatten übrigbleiben. Man bezeichnet diesen Vorgang als *Hämolyse*. Im allgemeinen ist die hämolytische Wirksamkeit eines Tierserums auf andere Blutkörperchen desto kräftiger, je ferner die Tierarten einander im System stehen, doch haben manche Sera eine ganz besonders kräftige Wirkung, z. B. das Aalserum gegenüber dem Blut der meisten Säugetiere. Man kann aber auch dem Blut einer nahe verwandten Tierart hämolytische Eigenschaften verleihen, wenn man das betreffende Tier vorher mit den Blutkörperchen der anderen Art impft, immunisiert, z. B. wenn man Ziegen mit Hammelblut behandelt. Zweckmäßigerweise verwendet man nicht das gesamte Hammelblut, sondern die vorher mit Kochsalzlösung von dem Serum reingewaschenen Blutkörperchen, um die Serumpräzipitine auszuschalten. Übrigens sind die spezifischen *Hämolysine* von Bordet 1898, also vor der Entdeckung der spezifischen Serumpräzipitation, gefunden worden.

Auch bei entfernter verwandten Tierarten, bei denen schon das frische Serum eine hämolytische Wirksamkeit entfaltet, kann man diese durch Immunisierung außerordentlich steigern, so daß schon Spuren des Antiserums in Kochsalzlösung, die man auf andere Weise kaum nachweisen könnte, unter den gleich zu schildernden Bedingungen eine kräftige hämolytische Wirksamkeit zeigen.

Diese hämolytischen Sera verhalten sich nun ganz ähnlich wie die bakteriolytischen; sie sind nicht haltbar, sondern nur wirksam, solange sie frisch sind. Sie werden durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 56° C inaktiviert und können dann durch

den Zusatz einer kleinen Menge von frischem Normalserum reaktiviert werden. Insbesondere aber kann mit Hilfe einer solchen Reaktivierung auch ihre hohe spezifische Wirksamkeit erst ans Licht gebracht werden. Denn auch solche Spuren des hämolytischen Serums, welche, auch im frischen Zustande, für sich verdünnt keine merkliche Wirkung mehr haben, sind deutlich wirksam, wenn sie mit einer kleinen Menge eines frischen Normalserums gemischt werden, das seinerseits ebenfalls keine hämolytische Wirkung zeigt. Diese hämolytischen Sera eignen sich nun für genauere Untersuchungen über die dabei wirkenden Substanzen viel besser als die bakteriolytischen Immunsera, denn man kann hier bequeme und quantitativ genaue Reagenzglasversuche anstellen, während bei der Bakteriolyse entweder der Pfeiffersche Versuch in Frage kommt, der immerhin eine Vivisektion an mehreren Tieren darstellt und obendrein mit dem Fehler der individuellen Schwankungen in der Resistenz der Tiere behaftet ist, oder der sogenannte bakterizide Reagenzglasversuch, der auch noch recht umständlich ist und nur eine ungefähre Schätzung der Bakterienmenge, die durch das Serum abgetötet wird, gestattet, weil nämlich die Bakterien sich während des Versuches sogleich wieder zu vermehren beginnen. Bei der Hämolyse dagegen kann man, indem man genau die gleiche Menge Blutkörperchen in eine Reihe von Gläsern gibt und die Versuche so anstellt, daß auch jedes Glas die gleiche Flüssigkeitsmenge enthält, die Geschwindigkeit und, auf kolorimetrischem Wege, den Grad der Wirkung vergleichen und dadurch messen. Die Versuche werden nach der von Ehrlich und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode derart angestellt, daß die mit Hilfe der Zentrifuge vom Serum reingewaschenen Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung von dem zwanzigfachen Volum der Blutmenge, aus der sie stammen, aufgeschwemmt werden und von dieser Mischung genau die gleiche Menge in jede der anzusetzenden Proben gegeben wird. Von dem zu erprobenden Immunserum werden kleine Mengen verschiedener Verdünnung genommen, das frische, die zweite Substanz enthaltende Serum wird allen Proben in der gleichen mäßigen Menge zugesetzt und in den Kontrollproben und, falls es noch nötig ist, in den Hauptproben wird mit Kochsalzlösung auf das gleiche Volum (üblicherweise auf 5 ccm) aufgefüllt. Sobald alle zu vergleichenden Proben

gemischt sind, bringt man die Röhrchen auf zwei Stunden oder kürzere Zeit in den Brutschrank bei 37° und danach in einen Eisschrank, wo man sie zwölf Stunden oder länger stehen läßt. Die Erfahrung hat nämlich gezeigt, daß die Hämolyse bei 37° innerhalb von zwei Stunden vollständig beendigt wird und daß im Eisschrank keine wesentlichen Veränderungen in diesen Mischungen vor sich gehen. Bei dem ruhigen Stehen im Eisschrank sedimentieren die noch nicht gelösten Blutkörperchen und auch die Schatten, und die überstehende Flüssigkeit klärt sich vollkommen. Man kann danach den Hämoglobingehalt kolorimetrisch genau bestimmen durch Vergleiche. Ist gar keine Hämolyse eingetreten, so muß die überstehende Flüssigkeit ganz farblos sein. Den Hämoglobingehalt bei vollständiger Hämolyse kann man sich leicht darstellen, indem man die gleiche Menge roter Blutkörperchen in der entsprechenden Menge destillierten Wassers auflöst. Die Vergleichsproben für die dazwischenliegenden Grade der Hämolyse gewinnt man durch verschiedene Verdünnungen der Vergleichsprobe für die vollkommene Hämolyse.

Diese Hämolyseversuche ergaben nun zunächst, daß der Immunkörper des inaktiven spezifischen Serums durch die betreffenden Blutkörperchen gebunden wird. Die zweite Substanz, die sich auch im frischen Normalserum findet, wird für sich allein dagegen nicht gebunden, wie lange und unter welchen Bedingungen man sie auch mit den Blutkörperchen zusammen digeriert. Hat man dagegen die Blutkörperchen zunächst in inaktiviertem Serum digeriert und sie so mit dem Immunkörper beladen, wäscht dann den Überschuß dieses Immunserums fort und fügt die entsprechende Menge an und für sich unwirksamen frischen Serums hinzu, so tritt Hämolyse ein und zugleich verschwindet die wirksame Substanz des frischen Serums; nach der heute herrschenden Auffassung reißen die mit dem Immunkörper beladenen Blutkörperchen die wirksame Substanz des frischen Serums an sich, und es folgt die Hämolyse nach.

Der Eintritt der Hämolyse ist von der Temperatur abhängig. Bringt man die Blutkörperchen mit einem frischen Immunserum oder mit einem Gemisch des inaktiven Immunserums und des reaktivierenden Serums zusammen, nachdem man beide Bestandteile auf etwa 0° abgekühlt hat, und läßt sie so im Eisschrank stehen, so tritt keine Hämolyse ein. Erst nachdem das Gemisch

eine halbe Stunde bei 37° gehalten war, oder bei Zimmertemperatur längere Zeit gestanden hatte, tritt die Hämolyse auf. Digeriert man in der angegebenen Weise die Blutkörperchen mit dem abgekühlten Gemisch der beiden zur Hämolyse notwendigen Körper, zentrifugiert sie dann aus und wäscht das überstehende Serum wieder fort, indem man die Flüssigkeit ständig kalt erhält, so findet man, daß die wirksame Substanz des Normalserums in diesem Falle nicht gebunden worden ist, und daß die Blutkörperchen in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und auf 37° gebracht auch nicht der Hämolyse unterliegen (*Kältetrennungsversuch* von Ehrlich und Morgenroth). Eine Veränderung ist aber gleichwohl vor sich gegangen, denn aus der digerierten Flüssigkeit ist nun der spezifisch wirksame Immunkörper verschwunden, und die Blutkörperchen verhalten sich gerade so, als ob sie mit einem inaktivierten Serum allein vorbehandelt wären, d. h. sie verfallen der Hämolyse, sobald man nur die entsprechende Menge frischen Normalserums hinzufügt und bei nicht zu niederer Temperatur wirken läßt. Bei 0° also ist die Vereinigung der einen Substanz, nämlich des Immunkörpers, mit den roten Blutkörperchen vor sich gegangen, dagegen nicht die Bindung der zweiten Substanz, die zum Eintritt der Hämolyse notwendig ist. Diese letztere Bindung, das heißt das Verschwinden der thermolabilen Substanz des frischen Serums, tritt wie die Hämolyse erst bei höherer Temperatur ein; und auch bei dieser geht die Bindung der Immunsubstanz der Bindung der thermolabilen voraus.

Die gleichen Beziehungen, wie zwischen den Blutkörperchen und den zwei Bestandteilen eines hämolytischen Serums, bestehen auch zwischen den Bakterien und den zwei bakteriolytischen Substanzen: Die Bakterien binden die Immunsubstanz, auch wenn sie allein ihnen dargeboten wird, aber nicht die zweite, im Normalserum vorhandene Substanz allein. Diese wird nur bei Anwesenheit oder vorhergegangener Bindung der Immunsubstanz wirksam und verbraucht.

Wir haben die wichtigsten tatsächlichen Beobachtungen im vorhergehenden, möglichst ohne auf die zur Erklärung angenommenen Hypothesen einzugehen und die aus diesen Hypothesen hergeleiteten Bezeichnungen zu brauchen, wiederzugeben versucht. Selbstverständlich haben diese eigentümlichen Verhältnisse sogleich zur Aufstellung bestimmter Annahmen Anlaß gegeben, und zwar

kommen hier im wesentlichen zwei Hypothesen in Frage, die von Bordet und die etwas später von Ehrlich aufgestellte.

Bordet verglich das eigentümliche Zusammenwirken zweier Substanzen in diesen Fällen mit den technischen Färbeverfahren. Er nahm an, daß zu der Bindung der eigentlich die Blutkörperchen und die Bakterien auflösenden Substanz, die er im Anschluß an die älteren Buchnerschen Versuche und Theorien Alexin nennt, die Blutkörperchen und die Bakterien erst vorbereitet werden müssen durch jene andere im Immunserum enthaltene Substanz. Die letztere wirke ähnlich wie eine Beize auf Gewebefasern, durch welche diese so verändert werden, daß sie sich nun in der Farblösung anfärben. Das Alexin verhielte sich also wie ein organischer Farbstoff. Wie die organischen Farbstoffe in vielen Fällen von den nicht gebeizten Fasern nur in geringem Maße, entsprechend der Konzentration der Farblösung, aufgenommen werden, so nahm er an, daß auch das Alexin in Spuren von den betreffenden Zellen ohne weiteres gebunden werden könne, daß aber eine außerordentliche Steigerung dieser Bindung, eine Anreicherung an der empfindlichen Zelle, durch die erst die spezifische Wirkung möglich werde, durch die vorbereitende Beizwirkung des Immunkörpers bedingt sei.

Welcher Art diese Bindungen des Immunkörpers einerseits, des Alexins andererseits an die Bakterien oder Blutkörperchen seien, sagte Bordet nicht. In bezug auf die Färbeverfahren bestehen ja hier auch noch verschiedene Annahmen, aber Bordet und die meisten der ihm folgenden Forscher neigen dazu, diese Prozesse in das Gebiet der physikalischen Chemie zu verweisen und als Adsorptionen zu betrachten. Die Substanz des Immunserums, welche die Bakterien oder Blutkörperchen vorbereitet, also gewissermaßen empfindlich macht für die auflösende Wirkung des Alexins, bezeichnete Bordet in diesem Sinne als *substance sensibilatrice*, mit einem aus der photographischen Technik genommenen Ausdruck. Manche deutsche Autoren haben daraus ein *Sensibilisin* gemacht, während Gruber sie, aus dem gleichen Gedankengang heraus, *Präparin* benannt hat.

Ehrlich fand sich von diesen Anschauungen nicht befriedigt; er vermißte dabei eine Erklärung erstlich für die eigentümliche Spezifität der Immunkörper und zweitens für den Mechanismus ihrer Entstehung bei der Immunisierung. Auf Grund seiner

schon früher entwickelten Theorien über die spezifische Wirksamkeit der Gifte und die Bildung der Antikörper überhaupt ist er überzeugt, daß zwischen den spezifischen Immunkörpern und den Zellen, auf die sie wirken, also hier den Bakterien oder Blutkörperchen, eine *chemische Affinität*, oder, wie Ehrlich es bezeichnet, eine *Avidität* bestehen müsse. Außerdem aber nimmt er eine ebenfalls chemische Bindung an zwischen einem solchen Immunkörper und dem die eigentliche Lyse vollendenden Stoffe des frischen Serums. Die ersteren, die Immunkörper, sind also nach ihm charakterisiert durch den Besitz zweier voneinander unabhängiger reagierender (haptophorer) Gruppen, durch welche sie sich einerseits mit den Zellen und andererseits mit der zweiten Substanz verbinden können. Dementsprechend hat er für sie die deutsche Bezeichnung *Zwischenkörper* und den Namen *Ambozeptor* geprägt. Die zweite Substanz hält er für einen Stoff von spezifisch toxischer Wirkung, vergleichbar den Toxinen, da er lebende Zellen töte oder doch schädige; den Austritt des Hämoglobins und die Bakteriolyse betrachtet Ehrlich nicht als unmittelbare Wirkung dieser Stoffe, sondern als eine Folge der vitalen Schädigung der Erythrozyten oder Bakterien. Da die thermolabile Substanz nötig ist, um die Wirksamkeit der spezifischen Ambozeptoren in Erscheinung treten zu lassen, so bezeichnet er sie danach als den komplettierenden Stoff oder das *Komplement*. Die Stoffe also, die man früher als Hämolysine oder Bakteriolysine bezeichnet habe, beständen aus zwei voneinander unabhängigen Bestandteilen, dem Ambozeptor und dem Komplement, die eine chemische Affinität zueinander besitzen; nach der ursprünglichen Auffassung Ehrlichs findet sich in den frischen Immunseren und den wirksamen Gemischen die zusammengesetzte Substanz wenigstens bei höherer Temperatur fertig vor.

Aus dieser Auffassung ergibt sich auch die Ehrlichsche Einteilung der Antikörper in drei Ordnungen: als Antikörper der dritten Ordnung bezeichnet er diese Lysine (und etwa anders wirksame, aber analog gebaute Stoffe), die sich in zwei für sich bestehende Bestandteile zerspalten lassen, von denen der eine, der Ambozeptor, der Träger der Spezifität, der andere, das Komplement, der Träger der besonderen Wirksamkeit ist. Einfacher sind die Antikörper zweiter Ordnung gebaut (z. B. Agglutinine, und aus den Antigenen, Toxine), bei denen zwar zwei Bestand-

teile des Moleküls, die haptophore und die toxophore Gruppe, sich nachweisen und der eine ohne die Zerstörung des anderen modifizieren lassen (Bildung von Agglutinoid, Toxoid), aber doch nicht in Wirklichkeit getrennt und wieder vereinigt werden können. Die einfachsten, die Antikörper erster Ordnung wie die Antitoxine, lassen auch in der reinen Vorstellung sich nicht in solche zwei Teile scheiden, sondern ihre spezifische Bindungsfähigkeit (die haptophore Gruppe) allein erschöpft ihren Begriff und erklärt ihre Wirkung. Da diese spezifische Bindungsfähigkeit das gemeinsame Charakteristikum der drei Ordnungen ist und sie nicht nur Antikörper, sondern auch Antigene umfassen, so nennt Ehrlich sie die drei Ordnungen der *Haptine* (von ἅπτειν, haften, gebildet). Ein Stoff, der die Bildung eines solchen Haptins anregt, heißt dann ein *Haptogen*, ein Synonym für den üblicheren Ausdruck Antigen.

Die Theorie von der komplexen Natur der hämolytisch und bakteriolytisch wirkenden Antikörper ist auch auf die hämolytische und bakteriolytische Wirkung des normalen Blutserums übertragen worden, und an die Stelle der Buchnerschen Alexinlehre getreten. In einzelnen Fällen, wo das Normalserum einer Tierart hämolytische oder bakteriolytische Wirkungen aufweist, kann man zeigen, daß es nach dem Inaktivieren durch den Zusatz von geringen, an und für sich unwirksamen Mengen frischen Serums wieder *reaktiviert* oder *komplettiert* werden kann, wenn auch diese Versuche nicht so schlagend sind, wie die Versuche mit den Immunseren, bei denen außerordentlich kleine Mengen des inaktiven Serums, die auch im frischen Zustande gar keine merkbare Wirkung ausüben konnten, schon zu diesen Reaktionen genügen. Sehr eigentümlich und ein schlagender Beweis für diese Anschauung sind die Fälle, in denen die Kombination von zwei normalen Serumarten eine wesentlich stärkere hämolytische Wirkung ausübt, als jedes für sich auch im frischen Zustand ausgeübt hatte, besonders dann, wenn das frische Serum der Kombination vom gleichen Tier stammt, wie die aufgelösten Blutkörperchen. So können Meerschweinerythrozyten aufgelöst werden durch Meerschweinserum in Verbindung mit inaktivem Hunde-, Rinder- oder Hammelserum, Hammel- oder Ziegenblut im eigenen Serum bei Zusatz von inaktivem Kaninchenserum, Kaninchenblutkörperchen durch inaktives Ziegen- mit frischem Pferdeserum. Man kann dann immer unterscheiden das Serum, das inaktiviert

werden kann und, um die Bordetsche Bezeichnung zu brauchen, sensibilisierend wirkt, und dasjenige, das nur in frischem Zustande, aber meist in verhältnismäßig geringer Menge wirkt, also das Komplement nach Ehrlich enthält.

Stammt das sensibilisierende Serum von einem normalen Tiere, so braucht man meist $^1/_{10}$ ccm oder mehr dieses inaktivierten Serums, um 1 ccm der 5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung so zu sensibilisieren, daß sie sich bei Zusatz des Komplementserums (ebenfalls etwa $^1/_{10}$ ccm) völlig löst. Wird aber dieses Tier oder auch eines, das ein anscheinend ganz unwirksames Serum besaß, mit Blutkörperchen immunisiert, so genügen in den meisten Fällen 100fach geringere Mengen reinen Serums zur gleichen Sensibilisierung. Die Menge der Ambozeptoren hat also um das Hundertfache bei der Immunisierung zugenommen; in jenen Fällen aber, wo eine sensibilisierende Wirkung vorher nicht nachweisbar war, vielleicht in viel höherem Maße — wir müssen sagen vielleicht, weil es schwer zu entscheiden ist, ob im Serum des Normaltieres gar keine Ambozeptoren vorhanden waren, oder nur ihre Wirkung durch die Versuchsbedingungen verdeckt wurde.

So wie Ehrlich die Antitoxinbildung auf normale physiologische Vorgänge zurückzuführen sich bestrebt hatte, wie oben im vierten Abschnitt ausgeführt wurde, so versuchte er auch das ständige Vorhandensein des Komplements und das häufige Vorkommen von geringen spezifisch wirkenden Ambozeptormengen im Serum als eine dem Stoffwechsel des gesunden Tieres dienende Einrichtung zu begreifen. Er ging dabei von der Vorstellung aus, daß diese beiden Stoffe zusammen Zellen (nicht nur Bakterien, sondern auch Blutkörperchen und, wie wir sehen werden, andere Körperzellen) zu töten und ihre Bestandteile in Lösung zu bringen vermögen. Da nun aber im Organismus ständig eine größere Anzahl abgenutzter Zellen zugrunde gehen und ihre Baustoffe neu verwertet werden müssen (man denke an die verhältnismäßig kurze Funktionsdauer der verschiedenen Blutkörperchen), so sei zu erwarten, daß das Protoplasma eigene chemische Strukturen, an das Protoplasma gebundene Enzyme besitze, die diese hochmolekularen, spezifischen Körper abzubauen vermögen, ehe ihre Bestandteile durch die Rezeptoren wieder der Assimilation zugeführt werden können. Bei der großen Mannigfaltigkeit solcher hoch-

molekularen organischen Substanzen und der verhältnismäßigen Einfachheit der Aufgabe ihrer Zerlegung erscheint es plausibel, daß diese Strukturen in zwei Teile zerfallen, die wirksamen enzymartigen, für verschiedene Fälle gleichartigen *ergophoren* Gruppen, und die Bindeglieder, welche die Wirkung von diesen in jedem Einzelfall spezifisch auf einen bestimmten Körper zu übertragen vermögen. Beide denkt sich Ehrlich als *Seitenketten* im Protoplasma bestimmter Zellen entstanden und wirksam; aber entsprechend dem häufigen und vielfältigen Gebrauch der ergophoren Gruppen würden diese im Übermaß gebildet und zirkulierten als Komplemente, bereit zu sofortiger Wirksamkeit in einem beliebigen Organ, frei im Plasma. An den spezifisch den Abbau der Eiweißkörper besorgenden Zellen dagegen befinden sich als Seitenketten die Ambozeptoren, mit zwei unbesetzten haptophoren Gruppen, durch die sie gleichzeitig den betreffenden Stoff und das wirksame Komplement zu binden vermögen (*sessile Ambozeptoren*); unter dem teleologischen Gesichtspunkt mag es dann auch recht wahrscheinlich dünken, daß die Avidität zur Bindung des Komplements durch die vorhergehende Bindung des „Haptogens" an die andere haptophore Gruppe wesentlich erhöht wird, weil damit bewirkt wird, daß die Komplemente nur dort gebunden werden, wo sie auch nützliche Arbeit verrichten können, und so am vollkommensten ausgenutzt werden. Beispiele für solche Beeinflussung der chemischen Affinität durch Veränderungen am Molekül, die nicht die eigentlich reagierende Gruppe, sondern andere, in unserer bildlichen Darstellung von dieser anscheinend ganz unabhängige Teile desselben betreffen, sind aus der organischen Chemie vielfach bekannt, z. B. bei den Zuckerarten, wo der stereochemische Bau die Reaktionsfähigkeit der ganz identischen Alkoholgruppen, oder bei aromatischen Körpern, wo die Zahl und Stellung von dem Kern angehängter Methylgruppen oder anderer Seitenketten die Reaktionsfähigkeit der Phenol- oder Aminogruppen bedeutend verändert. Solche Ambozeptorseitenketten werden dann, nach Ehrlichs Vorstellung, beim normalen Tier gelegentlich in geringem Überschusse, während der Immunisierung aber in außerordentlicher Menge produziert und in das zirkulierende Serum abgestoßen, nach ähnlichen Gesetzen wie die Antitoxine. Im Serum bildeten sie dann mit den Komplementen die, je nach den Aviditäts- und Mengenverhältnissen,

schon fertigen oder erst bei Zufügung des Antigens entstehenden Lysine.

Die alte Buchnersche Bezeichnung Alexin hat Ehrlich völlig ausgeschaltet, weil sie einen einheitlichen wirksamen Stoff bezeichnet, nach seiner Anschauung aber immer erst ein Ambozeptor sich mit dem Komplement verbinden muß, um es zur Wirksamkeit zu bringen, außerdem es sich aber auch nicht um ein einheitliches Komplement, sondern um eine Mehrheit derartiger Stoffe auch im Blute eines normalen Tieres handle, die jeder nur zu bestimmten, nicht zu allen Ambozeptoren „paßten", d. h. chemische Affinität besäßen; aus recht verwickelten Versuchen über den Grad der komplettierenden Fähigkeit derselben frischen Sera bei der Hämolyse und bei der Bakteriolyse in verschiedenen Fällen (verschiedene Blutarten und Bakterien mit verschiedenen Ambozeptoren beladen) schloß er, daß nicht nur die spezifischen Ambozeptoren, sondern auch die wirkenden Komplemente in den Einzelfällen verschieden seien und wohl jedes Serum ein Gemisch von Komplementen enthalte.

Diese Ehrlichschen Hypothesen gestatten in jedem einzelnen Falle, mag es sich nun um die Wirkung auf Bakterien oder auf Blutkörperchen, um die Wirksamkeit eines Normalserums oder eines Immunserums, oder um die Kombination von verschiedenen Serumarten handeln, bestimmte Vorstellungen zu bilden über die relative Menge der wirksamen Substanzen, des Ambozeptors und des Komplements, über ihre Affinität und Reaktionsgeschwindigkeit mit dem Antigen und untereinander, diese Vorstellungen durch Variation der Versuchsbedingungen zu prüfen und nach Bedarf abzuändern. Dadurch haben sie Anlaß gegeben zu sehr zahlreichen und sehr fruchtbaren Einzeluntersuchungen, deren Ergebnisse sich auch alle wieder einordnen lassen unter die Theorie, vorausgesetzt, daß man von vornherein eine Vielheit von Ambozeptoren und von Komplementen bei demselben Tier als vorhanden oder doch erzeugbar annimmt, eine Vorstellung, die durchaus den Grundgedanken Ehrlichs entspricht. Sie sind deshalb auch von einer großen Anzahl von Forschern, besonders in Deutschland, angenommen worden, und ihre Fruchtbarkeit als „heuristisches Prinzip" wird als Beweis ihrer objektiven Richtigkeit angeführt.

Gleichwohl ist zu keiner Zeit der Widerspruch gegen diese Theorien verstummt; die Stichhaltigkeit des eben angeführten

Beweises aus der Anwendbarkeit auf alle möglichen Einzelfälle wird damit bestritten, daß die Theorie selbst so verwickelt sei (infolge der Annahme von möglicherweise unbegrenzt vielen reagierenden Stoffen), daß eben alles mit ihr zu erklären sein müsse. Ihr bedeutendster Gegner ist Bordet geblieben; gerade durch den Wetteifer seiner und der Ehrlichschen Schule, durch das Studium immer neuer Einzelfälle der einen Theorie zum Siege zu verhelfen, ist die außerordentliche Bereicherung unseres Wissens in wenigen Jahren bewirkt worden, die dann auch zu überraschenden, praktischen Anwendungen geführt hat, wie wir in den nächsten Abschnitten sehen werden. Bordet selbst hat in den letzten Jahren seine Vorstellungen in der folgenden, nur wenig von der ursprünglichen abweichenden Form ausgesprochen. Zwischen der „sensibilisierenden Substanz" und den betreffenden Zellen nimmt er, in Übereinstimmung mit Ehrlich, eine ganz spezifische Reaktion an, durch welche diese Substanz an die Zellen gebunden und zugleich die Zellen verändert werden. Infolge dieser Wirkung der Ambozeptorbindung erlangten sie nun die Eigenschaft, das Alexin zu binden und durch dieses weiter, tiefgreifend, verändert zu werden. Aber das Alexin sieht er als eine in jedem Blutserum einheitliche Substanz an, wenn auch das Alexin verschiedener Tierarten in seiner Konstitution und seiner Wirkung Unterschiede aufweise; dieses Alexin bewirke sowohl Hämolyse wie Bakteriolyse, je nach den Zellen, von denen es, durch Vermittelung der Sensibilisierung, adsorbiert werde; viele seiner Eigentümlichkeiten beruhten darauf, daß es in kolloidaler Lösung vorhanden sei, durch alle Stoffe mit großer Oberfläche, aber in sehr verschiedenem Maße adsorbiert und durch Salze wie durch andere Kolloide in seiner Löslichkeit und Reaktionsfähigkeit in hohem Maße beinflußt werde. Auch die „sensibilisierenden Substanzen" sieht Bordet nicht als so spezifisch und mannigfaltig an, wie Ehrlich; denn während nach der Auffassung von diesem sie ja nicht nur durch ihre spezifische Reaktionsfähigkeit mit dem Antigen, sondern auch durch die Affinität zu dem spezifisch wirkenden Komplement charakterisiert sein müssen, ist es nach Bordet nur nötig, daß sie durch ihre Bindung an das Antigen eine Veränderung seiner Oberfläche bewirken, durch die die Adsorption des Alexins gesteigert wird; es ist also nach ihm zwar nicht notwendig, aber doch recht wahrscheinlich, daß auch Antikörper, die wir schon in den früheren

Abschnitten kennen gelernt haben, wie Agglutine und Präzipitine, zugleich als sensibilisierende Substanzen wirken. Denn da sie ja, wie wir sahen, eine Veränderung der Oberflächenspannung der Teilchen herbeiführen, liegt es nahe, anzunehmen, daß auch die Adsorptionskraft auf bestimmte Kolloide zugleich gesteigert wird. Die von Bordet mit Gengou erhobene und seither im weitesten Maße bestätigte Erfahrung, daß bei jeder Antigen-Antikörperreaktion gleichzeitig vorhandenes Komplement gebunden wird, scheint ein ausschlaggebendes Argument für diese Auffassung zu sein. Andererseits ist aber der Kreis dieser Komplementbindung infolge einer spezifischen Reaktion ein so außerordentlich weiter, die Fälle der spezifischen Wirkung des gebundenen Komplements verhältnismäßig so selten, daß auch der Einwand der Ehrlichschen Schule berechtigt erscheint, es handle sich hier nicht um gleichartige Dinge, sondern man müsse verschiedene Arten von Komplementbindung unterscheiden.

Die ganze Streitfrage ist dann seit einigen Jahren noch durch die Erkenntnis kompliziert worden, daß auch das Komplement kein einfacher Körper sei, sondern sich in zwei Bestandteile von verschiedenartigen Löslichkeitsbedingungen zerlegen lasse; dadurch ist wohl all den älteren Versuchen, die von beiden Seiten in dem Streit über die Einheitlichkeit oder Vielfältigkeit der Komplemente in einem Serum, über ihre Reaktionsfähigkeit mit dem Ambozeptor oder mit den Zellen allein (den wesentlichen Differenzpunkten zwischen Ehrlichs und Bordets Theorie), die zwingende Schärfe genommen worden. Wir wollen deshalb diese Fragen offen lassen und uns mit den wichtigen Einzeltatsachen und ihrer praktischen Verwertung und mit der eben angedeuteten Zerlegung des Komplements in weitere Teilsubstanzen und ihren Eigenschaften in den folgenden Abschnitten befassen.

Neuerdings sind die Grundlagen der Seitenkettentheorie angegriffen worden mit der Behauptung, daß es gar nicht dieselben Stoffe seien, die als Antigene die Bildung von Antikörpern auslösten und die dann mit diesen in Reaktion treten; tatsächlich kann man bei Kaninchen die Bildung von hämolytischen Ambozeptoren gegen die Blutkörperchen des Schafes hervorrufen durch Impfungen mit Organen des Meerschweines (Niere, Leber, Blutserum in abnehmender Wirksamkeit), und sogar bei der Immunisierung mit Paratyphusbazillen treten dieselben spezifischen hämo-

lytischen Ambozeptoren auf. Diese Befunde sind in Ehrlichs Institut selbst bestätigt worden, man fand aber dort, daß in solchen Fällen die Schafblutambozeptoren auch vollkommen gebunden werden durch die Antigene, mit welchen sie hervorgerufen waren, und daß solche auf verschiedene Weise erzeugte hämolytische Sera durchaus nicht in jeder Beziehung sich gleich verhalten. Es scheint sich hier um ganz Ähnliches zu handeln wie beim Castellanischen Versuch: im Protoplasma verschiedener Herkunft scheinen Partialantigene oder Rezeptoren gleichen Baues vorzukommen, die bei einem geeigneten Versuchstiere reichliche Bildung von Antikörpern hervorrufen, die nun eine entsprechende Polyvalenz, d. h. Bindungsfähigkeit an verschiedene Eiweißstoffe zeigen. Dadurch werden auch die oben angeführten Beispiele verständlicher, daß man normalerweise oder gelegentlich im Blutserum mancher Tierarten scheinbar spezifische Antikörper gegen Zellarten findet, mit denen diese Tiere nie in Berührung gekommen sind und gegen die geschützt zu sein ihnen auch keinerlei Nutzen bringen kann. So betrachtet, dienen diese Befunde also durchaus nicht der Widerlegung der Seitenkettentheorie, sondern stützen im Gegenteil die Anschauung, daß sie eine weit über das Gebiet der Giftimmunität und der Infektionskrankheiten hinausgreifende Bedeutung besitze.

IX. Verschiedenartige Hämolysine; die Schlangengifte und ihre hämolytische Wirkung.

Bevor wir auf die wichtigen, am Schluß des vorigen Kapitels bezeichneten Fragen eingehen, ist es zweckmäßig, uns mit dem Vorgang der Hämolyse an und für sich und mit verschiedenen hämolytisch wirkenden Stoffen zu beschäftigen. Wenn es auch zweifelhaft erscheinen mag, ob diese bei den eigentlichen Immunitätserscheinungen behandelt werden müssen, so spielt bei der großen theoretischen und praktischen Bedeutung der Hämolyse doch der Vergleich mit ihrer Wirkung in die Beurteilung so vieler Immunitätsversuche herein, daß ein näheres Eingehen wohl gerechtfertigt ist.

Der einfachste und am leichtesten verständliche Fall der Hämolyse ist die Schädigung durch Quellen der Blutkörperchen, wenn

der osmotische Druck in ihnen gesteigert wird, im Vergleich zu der umgebenden Flüssigkeit, wie es am einfachsten durch die Suspendierung in hypotonischen Lösungen bewirkt wird. Ebenfalls leicht verständlich ist, daß freie Säuren und Alkalien, auch wenn die Isotonie sorgfältig gewahrt wird, derartige Veränderungen an ihrer Substanz hervorrufen, daß das Hämoglobin herausdiffundiert. Als eigentliche Blutkörperchengifte kann man dann, als dritte Gruppe, solche Substanzen bezeichnen, die auch in isotonischer und neutraler Lösung, der sie in verhältnismäßig geringer Menge zugesetzt sind, und ohne vorhergehende wesentliche Volum- oder Gestaltänderung der Erythrozyten einen Austritt des Hämoglobins herbeiführen, während die Stromata anscheinend wenig verändert in der Lösung suspendiert bleiben.

Solcher Stoffe gibt es sehr zahlreiche und zu ihnen gehören die spezifischen Immunhämolysine und die Toxine, die wir hier behandeln wollen; andererseits aber verhältnismäßig sehr einfach gebaute organische Körper, wie Alkohole und Äther, Fettsäuren und ihre Salze, Glukoside und andere. Bei den erstgenannten Stoffen bekannter chemischer Konstitution zeigt sich die Gesetzmäßigkeit, daß ihre Giftigkeit für die Blutkörperchen desto größer ist, je größer ihre Lipoidlöslichkeit, d. h. je mehr sie sich beim Ausschütteln einer wässerigen Lösung mit Fetten oder fettähnlichen Substanzen in letzteren anreichern. Nun bestehen die Stromata der roten Blutkörperchen zum wesentlichen Teil aus Lipoidsubstanzen und enthalten insbesondere Cholesterin und Lecithin in bestimmten, mit den Tierarten wechselnden Mengen; in Analogie mit anderen Beobachtungen an lebenden Zellen ist daher die Vorstellung zur Geltung gelangt, daß diese einfachen Blutgifte, wenn sie dem Serum oder der möglichst indifferenten Suspensionsflüssigkeit zugesetzt werden, durch Diffusion sich in den lipoiden Stromasubstanzen anreichern und dadurch diese physikalisch-chemisch derart verändern, daß nun das Hämoglobin in die wässerige Lösung diffundiert. Wir können es dahingestellt sein lassen, ob das infolge der Veränderung einer semipermeabeln Membran, zu deren wichtigsten Bestandteilen die Lipoide gehören, geschieht, wie das die weitverbreitete Vorstellung ist, oder ob, nach einer neuerdings ausgesprochenen Meinung, wir uns das Hämoglobin an das normale Stroma lediglich durch Adsorption

gebunden denken wollen und die Adsorptionskraft infolge einer Zustandsänderung der Stromakolloide vermindert wird.

Auch die verwickelter gebauten und in viel höherem Maße, d. h. in viel geringerer Menge als die einfacheren Alkohole, hämolytisch wirkenden Gifte sind lipoidlöslich. Wir können als ihr Prototyp das Saponin betrachten, das schon in Lösungen, die nur 1:100000 bis 1:10000 davon enthalten, stark verdünntes Blut völlig lackfarben macht.

Die Empfindlichkeit verschiedener Blutarten gegen Saponin ist beträchtlich verschieden; in vielen Fällen übt das Blutserum eine deutlich schützende Wirkung aus; die gewaschenen, in Kochsalzlösung suspendierten Blutkörperchen werden durch geringere Saponinmengen aufgelöst. Beide Tatsachen lassen sich nun durch die Beziehungen zwischen dem Saponin und den Lipoiden erklären. Die gewaschenen Blutkörperchen sind nämlich desto resistenter, je größer der Anteil des Cholesterins an den in ihnen enthaltenen Lipoiden ist. Die schützende Wirkung des Blutserums aber läßt sich ebenfalls auf seinen Gehalt an Lipoiden, an Cholesterin und Lecithin, zurückführen. Setzt man der isotonischen Lösung, in der man die gewaschenen Blutkörperchen aufschwemmt, Cholesterin oder Lecithin in feiner Suspension oder kolloidaler Lösung hinzu, so wird dadurch die Resistenz der Blutkörperchen gegen das Saponin erhöht; d. h. das zugesetzte Saponin wird nun zum Teil durch die freien Lipoide gebunden (mag man das als Lösung oder als Adsorption betrachten) und gelangt daher erst bei wesentlich größerem Zusatz in genügender Menge in die Erythrozyten, um das Hämoglobin aus ihnen in Freiheit zu setzen.

Wir haben hier also einen Fall, der jenem Satz entspricht, durch den Behring die Toxin- und Antitoxinwirkung erläutert: dieselbe Substanz, die in den Zellen die spezifische Giftwirkung bedingt (das Lecithin), wirkt schützend, wenn sie im Serum vorhanden ist, wie dies Ransom zur Stütze der Ehrlichschen Vorstellungen 1901 hervorgehoben hat. Freilich handelt es sich bei diesem Beispiel der Saponinhämolyse und ihrer Beziehung zu den Lipoiden nicht um chemische Affinitäten im eigentlichen Sinne, sondern um die Verteilung zwischen mehreren lösenden oder adsorbierenden Stoffen.

Dem Saponin sehr ähnlich, auch in den Beziehungen zu den Lipoiden, verhalten sich andere hämolytische Pflanzengifte, wie

Solanin, Agaricin und dann auch Bakteriengifte, die wir zu den Toxinen rechnen müssen, und gegen die auch im Organismus der höheren Tiere Antitoxine gebildet werden. Mit am eingehendsten studiert ist das *Tetanolysin*, der hämolytische Bestandteil des Tetanotoxins, der verschieden von dem giftigsten und wirksamsten Bestandteil desselben, dem auf die motorischen Ganglienzellen wirkenden *Tetanospasmin*, zu sein scheint. Wegen der Vorzüge der hämolytischen Reagenzglasversuche vor den Tierversuchen sind viele Beobachtungen über die Absättigung des Tetanotoxins durch sein Antitoxin mit dem Tetanolysin angestellt worden, Beobachtungen, auf die wir im 29. Kapitel zurückkommen werden.

Viel mehr praktisch-diagnostische Bedeutung haben die von anderen Bakterien produzierten Hämolysine erlangt, die man ebenfalls einfach als -lysine, mit Voraussetzung des Namens ihrer Produzenten, bezeichnet. So bilden manche den Choleravibrionen nahestehende Vibrionen *Vibriolysin*, während die eigentlichen Choleraerreger (wenigstens in der Regel) kein hämolytisches Gift erzeugen; man kann daher diese Arten dadurch unterscheiden, daß man sie in Nährlösungen kultiviert, denen man defibriniertes Blut oder gewaschene Blutkörperchen zugesetzt hat. Noch wichtiger ist der Umstand, daß die virulenten Eiterkokken, und zwar sowohl die Staphylokokken, als auch die gefährlichsten Rassen der Streptokokken, Hämolysine produzieren, während dies avirulente Stämme und saprophytische, aber morphologisch und kulturell sehr ähnliche Arten nicht tun. Zur Unterscheidung kann man wie bei den Vibrionen verfahren oder noch besser schon bei der ersten Isolierungskultur dem Agarnährboden etwas defibriniertes Blut gut beimischen. Auf solchen Nährböden gedeihen die pathogenen Kokken nicht nur üppig, sondern das von ihnen gebildete Hämolysin diffundiert auch in die Umgebung der Kolonie und hämolysiert die im Agar fixierten Erythrozyten, so daß jede derartige Kolonie in dem trübroten Nährboden von einem durchscheinenden Hof umgeben erscheint. Dadurch wird auch aus sekundär verunreinigten Wundsekreten die Isolierung der virulenten Kokken leicht gemacht und eine rasche Differentialdiagnose zwischen verschiedenen Streptokokkenformen ermöglicht.

Das *Staphylolysin* der Staphylokokken ist gelegentlich noch zu viel feineren, freilich auch umständlicheren diagnostischen Beobachtungen verwendet worden. Bei einigermaßen chronischen

Staphylokokkeninfektionen wird vom Menschen Antistaphylolysin produziert, das in vitro die hämolytische Wirkung des Extraktes aus Staphylokokkenkulturen hemmt.

Besteht nun bei einer unklaren septischen Erkrankung der Verdacht, daß es sich um einen verborgenen Staphylokokkenherd, etwa in der Markhöhle eines Knochens, handle, ohne daß man diese Eitererreger direkt nachweisen kann, so verfährt man folgendermaßen: Man bereitet sich einen das Staphylolysin enthaltenden Extrakt aus einer Kultur virulenter Staphylokokken und bestimmt die Menge dieses Extraktes, die zuverlässig eine bestimmte Menge gewaschener Erythrozyten auflöst. Nun setzt man eine größere Reihe von Proben mit dieser oder etwa der doppelten Menge Staphylolysin an und fügt dazu in abfallenden Mengen das Serum eines Gesunden und des Kranken. Hat letzteres eine außergewöhnlich starke Schutzwirkung, so ist die Gegenwart des Antitoxins (Antistaphylolysins) in ihm nachgewiesen und daher die Vermutung bestätigt, daß es sich um eine durch Staphylokokken erregte Erkrankung handle.

Ebenso wie die genannten Bakterientoxine besitzt anscheinend die Mehrzahl der aus Tieren stammenden Gifte auch eine mehr oder weniger ausgesprochene hämolytische Wirkung, so nach Kyes' Untersuchungen fast alle Schlangengifte und nach denen noch anderer Forscher das Gift des Skorpions, der Bienen, das aus dem Serum von Spinnen dargestellte *Arachnolysin* und andere.

Am wirksamsten in dieser Hinsicht und am genauesten studiert ist das Kobragift. Die sehr eigentümlichen Eigenschaften desselben haben diese Untersuchungen in der Immunitätslehre eine bedeutende Rolle spielen lassen, so daß wir sie hier darstellen wollen, obgleich bis jetzt so viel strittig geblieben ist, daß von den weitgehenden Analogieschlüssen, die auf diese Beobachtungen aufgebaut wurden, heute wenig mehr anerkannt wird.

Zunächst ist die Empfindlichkeit der verschiedenen Blutkörperchen gegen die hämolytische Wirkung des Kobragiftes außerordentlich verschieden; wenn man die Blutkörperchen sorgfältig von Serum befreit hat, so schwankt die Menge Kobragift, die genügt, um 1 ccm einer 20fach verdünnten Aufschwemmung völlig zu lösen, zwischen 1 mg (für die relativ wenig empfindlichen Blutkörperchen von Pferd oder Kaninchen) und dem hundertsten Teil dieses Quantums (für Froschblutkörperchen); gar nicht, auch

nicht durch die größten Giftdosen, werden aber die Erythrozyten der Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege) aufgelöst.

Das gilt aber nur für die in Kochsalzlösung suspendierten Erythrozyten; haftet ihnen noch Serum an oder setzt man der Suspension verdünntes frisches Serum zu, so werden diese sonst unempfindlichen oder wenig empfindlichen Blutkörperchen durch sehr wenig Kobragift hämolysiert. Diese Wirkung des frischen Serums wird, wenigstens in manchen Kombinationen, z. B. beim Meerschweinserum gegenüber den Rindererythrozyten, durch Erhitzen auf 56° aufgehoben; es besteht also in diesem Falle zunächst anscheinend eine völlige Analogie mit der komplettierenden Wirkung des frischen Meerschweinserums gegenüber dem spezifischen Ambozeptor, so daß es nahe lag, das Kobragift als einen solchen Ambozeptor anzusehen, der durch das Komplement des Serums aktiviert werde.

In anderen Fällen, d. h. bei Verwendung anderer Erythrozyten-Serumkombinationen, aber ergaben die Beobachtungen ganz anderes: hier fehlt dem frischen Serum die „aktivierende" oder „komplettierende" Wirkung, ja in manchen Fällen schützt es die an und für sich empfindlichen Erythrozyten vor der Kobragifthämolyse. Ganz aus den bisherigen Erfahrungen und Vorstellungen heraus fielen die Feststellungen von Calmette, daß bei manchen Kombinationen (so bei Verwendung von Pferdeserum und verschiedenen Erythrozyten) das Erhitzen die aktivierende Serumwirkung nicht aufhebt, auch nicht Erhitzen bis zum Kochen; in manchen Fällen gewinnt das Serum beim Erhitzen über 65° die vorher verlorene „komplettierende" Wirkung wieder oder überhaupt erst neu eine solche, die es auch frisch nicht besaß.

Die Mannigfaltigkeit dieser Befunde führte begreiflicherweise zunächst zu Widersprüchen zwischen den Autoren, die ihre Beobachtungen im Einzelfall verallgemeinerten und allgemeine Theorien bildeten, während keine solche auf alle Fälle paßt; sie gaben Anlaß, daß Preston Kyes, anfänglich in Ehrlichs Institut, viele Jahre fast ausschließlich die hämolytische Wirkung der Schlangengifte studierte. In erster Linie war das Ziel, die Substanzen zu finden und zu isolieren, die, im frischen oder erhitzten Serum vorhanden, die hämolytische Wirkung des Kobragiftes verstärken oder überhaupt erst deutlich machen, und also wie ein Komplement wirken. Als solche ergab sich das Lecithin des Serums und dem-

entsprechend läßt sich mit sehr verdünnten Lecithinsuspensionen (bereitet durch Einträufeln von methylalkoholischer Lösung in Wasser) das Kobragift „aktivieren"; z. B. genügen $^1/_{60}$ mg Kobragift und $^1/_{40}$ mg Lecithin, um die sonst ganz unempfindlichen Blutkörperchen aus $^1/_{20}$ ccm Ochsenblut völlig aufzulösen. Die schützende Wirkung frischer oder mäßig erhitzter Sera dagegen ließ sich durch ähnliche Cholesterinsuspensionen nachahmen.

Entgegen früheren Erklärungsversuchen glaubt Kyes, alle Einzelfälle im Verhalten der verschiedenen Blutkörperchen und Serumarten durch diese Beziehung des Lecithins zum Kobragift erklären zu können: ob ein Serum nur frisch oder nur erhitzt, oder in beiden Fällen, ob Blutkörperchen an und für sich oder nur nach Zufügen einer Lecithinemulsion oder eines Serums vom Kobragift zerstört werden, beruhe darauf, ob genug Lecithin frei oder in lockerer Bindung für die Kombination mit dem Gift verfügbar sei; das verschiedene Verhalten der Sera vor und nach dem Erhitzen in verschiedenem Maße erklärt er dadurch, daß die Eiweißkörper bei der Koagulation Lecithin zunächst fester addieren (oder adsorbieren), bei stärkerer Veränderung aber es wieder in Freiheit setzen; das verschiedene Verhalten der Blutkörperchen damit, daß das in ihnen selbst vorhandene Lecithin bei den empfindlichen zum Teil so locker gebunden sei, um sich mit dem Kobragift vereinigen zu können. Manche „komplettierende" Sera oder Lösungen wirken nach seiner Auffassung indirekt, indem sie, durch eine an und für sich zur Hämolyse nicht ausreichende Schädigung der Erythrozyten, aus ihnen Lecithin frei machen, das nun das Kobragift aktiviert.

Ein weiteres Ziel von Kyes' Untersuchungen war es, den wirksamen, durch das Zusammentreffen von Gift und Lecithin entstehenden Körper zu erforschen; und hier kam er zu überraschenden Ergebnissen. Zunächst fand er, daß die Zeit bis zum Eintritt ausgesprochener Hämolyse abgekürzt wurde, wenn Schlangengift und Lecithin vorher miteinander digeriert waren, ehe sie den Blutkörperchen zugefügt wurden, während bei einer Digestion der Erythrozyten mit einem der beiden wirkenden Stoffe allein eine solche Beschleunigung der Hämolyse nicht eintrat. Daraus folgt, daß aus dem Zusammentreffen von Gift und Lecithin die eigentlich wirksame Substanz sich bildet; es gelang Kyes, durch Schütteln einer Kobragiftlösung mit einer Lecithinlösung

in Chloroform (unter sorgfältiger Wahrung einer nur ganz schwach sauren Reaktion) die ganze hämolytische Kraft aus der wässerigen in die Chloroformlösung zu übertragen und aus dem Rückstand dieser letzteren wieder zu gewinnen, derart, daß weiterer Lecithinzusatz bei der Digestion mit Blutkörperchen die Wirksamkeit nicht mehr steigerte. Durch chemische Reinigungsmethoden ergab sich die wirksame Substanz als völlig verschieden von den beiden aufeinander wirkenden Muttersubstanzen Kobragift und Lecithin. Sie ist viel beständiger als das Gift selber, das durch Kochen in wässeriger Lösung zerstört wird, und läßt sich durch ihre von jenen verschiedene Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln vollkommen von den Muttersubstanzen trennen; so gereinigt fehlt ihr jede Giftwirkung auf Tiere.

Bei ihrer Bildung wird vom Lecithin ein Fettsäuremolekül abgespalten, wie verschiedene Tatsachen übereinstimmend ergeben. Kyes faßte sie aber, und faßt sie noch heute, als ein synthetisches Produkt aus dem Gift (dem hämolytischen Anteil desselben) und dem durch diese Abspaltung leicht veränderten Lecithin, als *Kobralecithid* auf; dies galt eine Zeitlang als Paradigma eines aus Ambozeptor und Komplement gebildeten Hämolysins: durch die Verbindung mit dem Kobragift sollte das Lecithin die Fähigkeit, die Erythrozyten zu hämolysieren, erlangt haben, so wie das Komplement nur durch den spezifischen Ambozeptor auf die Zellen wirken kann.

Nun hat aber nicht nur Kyes diese Auffassung des hämolytischen Anteils im Kobragift als eines Ambozeptors auf Grund seiner Untersuchungen fallen lassen, sondern von anderer Seite (v. Dungern) ist eine ganz andere Erklärung der „Aktivierung" des Kobragiftes durch Lecithin gegeben worden, die sehr viel Anklang gefunden hat. Danach soll das durch Kochen zerstörbare Kobrahämolysin nichts anderes als ein fettspaltendes Ferment, eine Lipase sein[1]), das aus den im Serum oder den Blut-

[1]) Da das Schlangengift das Sekret von Speicheldrüsen ist, so hat die Gegenwart eines solchen Fermentes nichts Überraschendes; für diese Vermutung spricht auch der Nachweis eines ähnlich mit Lecithin zusammenwirkenden „Hämolysins" im Pankreassaft des Hundes durch U. Friedemann. Schwerer verständlich ist das analoge Verhalten von Bienengift und anderen Gliedertiergiften, die nicht aus Drüsen des Verdauungsapparates stammen.

körperchen selbst vorhandenen Neutralfetten und Lipoiden durch hydrolytische Spaltung hämolytisch wirkende Fettsäuren und Seifen bilde. Das kochbeständige Kobralecithid sei nichts anderes als ein derartiges aus dem Lecithin gebildetes Spaltungsprodukt, das keinerlei Anteil des ursprünglichen Kobragiftes mehr enthalte.

Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Erklärungen zu treffen, ist unseres Erachtens zurzeit nicht möglich, denn über die Punkte, die die eine oder die andere Erklärung widerlegen könnten, z. B. ob es möglich sei, mit reinem Kobralecithid ein gegen dieses und das ursprüngliche Kobralysin schützendes Antitoxin zu gewinnen, widersprechen sich die Angaben der Autoren derart, daß erst ausgedehnte neue Untersuchungen es ermöglichen werden, ein Urteil zu fällen.

Eine dritte Hypothese über die Beziehungen von Kobragift und Lecithin hat Landsteiner aufgestellt. Er hat beobachtet, daß die schwache und langsame hämolytische Wirkung von Lecithin auf Erythrozyten gesteigert wird, wenn diese vorher mit kolloidaler Kieselsäure behandelt und dadurch agglutiniert sind; so behandelte Blutkörperchen werden auch durch arteigenes frisches Serum hämolysiert. Landsteiner erklärt das im Sinne Bordets so, daß die kolloidale Kieselsäure wie eine Beize die Anhäufung und Einwirkung lipoider Stoffe auf die Blutkörperchen vermittle. Andererseits haben er und andere Autoren aber auch gefunden, daß durch die gegenseitige Einwirkung von Lecithinemulsionen und anorganischen oder organischen Kolloiden Ausflockungen in wässerigen Lösungen entstehen, die in Chloroform löslich sind, und daß dadurch jenen Kolloiden (z. B. Eisenhydroxyd oder Albumosen) ganz andere Löslichkeitsverhältnisse verliehen werden, die ganz denen des Kobralecithids entsprechen. So sieht er dieses zwar als eine Verbindung von Kobralysin und Lecithin an, ohne aber eine echte chemische Reaktion zwischen beiden anzunehmen und hält auch seine gesteigerte hämolytische Wirkung nur für eine Folge der eigentümlichen kolloidalen Vereinigung des Lysins und des Lipoids. Durch diese Auffassung lassen sich alle tatsächlichen Befunde von Kyes erklären; immerhin ist zu bedenken, daß die Eigenschaften der angenommenen Adsorptionsverbindung von Kobragift und Lecithin teils im Eisenhydroxydlecithin, teils in der Wirkung von Kieselsäure und Lecithin ihr Beispiel finden, aber doch in keiner von beiden ein völliges

Analogon haben. Hier seien ganz kurz auch die neuesten Beobachtungen von Friedberger erwähnt, die den alten Satz „corpora non agunt, nisi soluta" umzustoßen scheinen. Reines (geglühtes) Kaolin und andere ganz unlösliche Suspensionen vermögen nämlich ebenfalls Blutkörperchen zu hämolysieren, und das native Serum, wie überhaupt kolloidale Sole, üben eine dagegen schützende Wirkung aus. In den Einzelbedingungen sind diese Vorgänge wieder wesentlich verschieden von der Kieselsäurehämolyse.

Die Nebeneinanderstellung dieser Erklärungen und Beobachtungen lehrt uns, auf wie schwankendem Grunde solche Theorien der Immunitätslehre über die Art des Zusammenwirkens verschiedener Körper stehen und wie gefährlich die bloßen Analogieschlüsse sind, auch wenn die grundlegenden Beobachtungen unbestreitbar und eindeutig sind. Denn diese sind gerade beim Kobrahämolysin mit den exaktesten Methoden untersucht worden, sie sind auch verhältnismäßig leicht anzustellen und sind an vielen Orten wiederholt worden. Das hat sogar zu dem Vorschlag geführt, die hemmende oder fördernde Wirkung von Krankenserum auf die Hämolyse durch Kobragift zur klinischen Diagnostik, und zwar in der Psychiatrie, zu verwerten; aber die Nachprüfungen lehrten, daß die diagnostische Zuverlässigkeit dieser Proben ebenso unsicher ist, wie ihre theoretischen Grundlagen.

Aber noch aus einem anderen theoretischen Gesichtspunkt ist die hämolytische Komponente des Kobragiftes wichtig; sie hat nämlich Morgenroth Gelegenheit gegeben, die Reversibilität der Toxin-Antitoxinbindung exakt nachzuweisen. Setzt man nämlich zu einer gerade unwirksamen (auch schon längere Zeit bestehenden) Mischung von Kobralysin und Kobraantivenin schwache Salzsäure, so wird die Antivenin-Lysinverbindung wieder zerlegt. Das Lysin läßt sich nämlich dann durch Zusatz und Schütteln mit Lecithin quantitativ in das kochbeständige Lecithid überführen, das durch Erhitzen der Mischung von dem dabei zerstörten Antivenin (= Antitoxin) getrennt wird. Daß aber auch letzteres in der kühl gehaltenen, schwach sauren Lösung ebenfalls unverändert fortbesteht, läßt sich dadurch zeigen, daß nach beliebig langer Digestion mit Salzsäure durch einfaches Neutralisieren mit schwacher Lauge wieder eine vollkommen unwirksame Lösung entsteht, also die ursprüngliche, zur Absättigung des Lysins eben ausreichende Menge des Antitoxins erhalten geblieben war.

Das Kobrahämolysin nimmt in der salzsauren Lösung in mehrfacher Weise neue Eigenschaften an: es wird wesentlich resistenter, auch gegen Erhitzen, so daß es sogar ohne vorhergehende Lecithinwirkung von dem Antivenin getrennt werden kann, es bekommt die Fähigkeit zu dialysieren, seine Reaktionen und Absorptionsverhältnisse ändern sich. Man kann das so auffassen, als ob eine Salzbildung vorliege; diese Tatsache ist deshalb von großer Bedeutung, weil es nach diesem Vorgang gelungen ist, nicht nur das Neurotoxin des Kobragiftes, sondern echte Bakterientoxine, wie das Diphtherie- und das Botulinustoxin, und auch das Abrin durch schwache Säurewirkung von ihren Antitoxinen zu trennen und in der ursprünglichen Wirksamkeit wieder zu gewinnen. So haben diese Untersuchungen am Kobrahämolysin trotz aller Wechselfälle doch der Ehrlich schen Theorie auch dauernde Stützen geliefert.

X. Die quantitativen Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement.

Die Zerlegung des Komplements und die Art seiner Wirkung.

Aus Ehrlichs und Bordets Grundanschauungen über das Zusammenwirken der hämolytischen Körper ergeben sich sehr verschiedenartige Vorstellungen über ihre quantitativen Beziehungen. Nach Bordet scheint eine strenge Äquivalenz der in Wirkung tretenden Körper gar nicht zu erwarten, während nach Ehrlich jeder bestimmten Menge des einen eine ebenso bestimmte Mindestmenge des anderen entsprechen sollte, um die unter den gegebenen Umständen mögliche stärkste Wirkung zu erreichen. Auf solche quantitative Untersuchungen haben daher beide Schulen viele Mühe verwandt.

Bordet führte zunächst seinen Versuch des fraktionierten Zusatzes des Blutes ins Feld: eine gewisse Menge frischen Immunserums konnte innerhalb einer Stunde eben 0,5 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung vollständig auflösen. Setzte er nun der gleichen Serummenge statt 0,5 ccm Blut zuerst nur 0,2 ccm zu, wartete, bis dies aufgelöst war und gab dann 0,1 ccm usf. dazu, so wurde nicht mehr die gleiche Blutmenge, wie im ersten Fall,

gelöst, ja in der Regel wurde nur die erste Portion, weniger als die Hälfte, gelöst. Bordet schloß daraus, daß das Alexin in wechselnden Proportionen, auch im großen Überschuß, gebunden werde.

Bei diesen Versuchen mit frischem Immunserum war aber auch der Ambozeptor im Überschuß vorhanden, und andere Versuche haben uns gelehrt, daß die Ambozeptoren ebenso wie Agglutinin und Präzipitin vom Antigen, von den roten Blutkörperchen und ihren Stromata in großem Überschuß gebunden werden können. Daher widerlegte dieser erste Bordetsche Versuch nicht die Annahme, daß zwischen Ambozeptor und Komplement konstante Proportionen zur Bildung der wirksamen Verbindung erforderlich seien. Die Wiederholung dieser Versuche mit sensibilisierten Blutkörperchen und ambozeptorfreiem Normalserum durch Bordet selbst und andere ergab aber die gleichen Verhältnisse — je mehr Komplement vorhanden ist, desto mehr wird von sensibilisierten Blutkörperchen gebunden. Im einzelnen aber fielen diese Versuche recht verschieden aus, und zwar aus folgendem Grunde. Ehrlichs Schüler, Morgenroth und Sachs, stellten selbst fest, daß keine ganz einfache Beziehung zwischen den zur Hämolyse einer bestimmten Blutkörperchenmenge erforderlichen Quanten von Ambozeptor und Komplement besteht: bei einer Beladung der Blutkörperchen mit Ambozeptoren im Überschuß, d. h. wenn man sie vorher mit 10 bis 100fach konzentrierterem Immunserum behandelt hat, als zur Sensibilisierung erforderlich ist, führt eine mehrfach geringere Komplementmenge die vollständige Auflösung eines gegebenen Blutquantums herbei, als bei Sensibilisierung mit der „einfach lösenden Dosis" des Ambozeptorserums. Nach den Beobachtungen einzelner Forscher kann es sich dabei sogar um mehrhundertfache Veränderungen in der erforderlichen Menge des einen Faktors handeln, wenn der andere in gleichem Maßstabe variiert wird. Es gibt also mehrere verschiedene Verhältnisse von Ambozeptoren und Komplement, die eine größtmögliche Hämolyse herbeiführen. Dabei ist auch die Zeitfolge des Zusatzes zu den Blutkörperchen von ausschlaggebender Bedeutung: bei gleichzeitigem Zusatz des überschüssigen Ambozeptorserums und des Komplements kommt es unter Umständen zu einer viel geringeren Hämolyse, als wenn die Blutkörperchen schon sensibilisiert waren bei Zufügen des Komplements. Dies Verhalten, das noch viel ausgesprochener bei bakteriolytischen

Versuchen sich zeigt, wurde von den Schülern Ehrlichs als „Komplementablenkung", d. h. als eine unwirksame Bindung des Komplements an überschüssige, nicht mit den Zellen verbundene Ambozeptoren gedeutet. Wir werden bald andere Erklärungen dieses Phänomens kennen lernen.

Wir wollen aber auf die Erklärungen, die unter den Voraussetzungen der Ehrlichschen Schule für diese und andere Einzelfälle aufgestellt worden sind, hier nicht weiter eingehen, weil die letzten Jahre uns Tatsachen kennen gelehrt haben, die zeigen, daß die Bedingungen noch viel verwickelter sind, die Zahl der miteinander in Reaktion tretenden Stoffe noch wesentlich größer ist, als wir bisher angenommen haben und als bei den älteren Erklärungsversuchen vorausgesetzt wurde. Diese Tatsachen sind erstlich die Gengousche Komplementabsorption, die wir im nächsten Abschnitt betrachten wollen, und zweitens der Umstand, daß das Komplement selbst sich wieder als zerlegbar, als aus mindestens zwei Komponenten bestehend erwiesen hat.

Dies war ein völlig überraschender Befund. Ferrata hatte sich auf Anregung von Morgenroth zur Aufgabe gestellt, die Rolle der Salze bei der Hämolyse zu erforschen, die vielleicht eine ähnliche hätte sein können, wie bei der Agglutinin- und Präzipitinwirkung. Es ergab sich, daß im völlig salzfreien Medium (gewonnen durch Dialysieren des Serums, das dann durch Zuckerzusatz wieder dem Blute isotonisch gemacht war) keine Hämolyse durch Komplement zu erzielen war. Die weitere Verfolgung der Untersuchungen lehrte, daß bei der Dialyse des Serums ein Globulinniederschlag ausfällt; aber weder dieser, in physiologischer Kochsalzlösung wieder aufgelöst, noch das Dialysat nach Zusatz von Salz besaßen für sich die Komplementwirkung, wohl aber ließ diese sich im annähernd ursprünglichen Maße wieder herstellen, wenn äquivalente Mengen des Niederschlages und des Dialysats unter Zufügen einer entsprechenden Salzmenge vereinigt wurden. Diese Beobachtungen wurden sehr bald in allen wesentlichen Punkten von anderer Seite bestätigt; und sie gelten nicht nur für die hämolytische, sondern auch für die bakteriolytische und die später zu behandelnde opsonische Wirksamkeit des Komplements oder Alexins.

Dieses läßt sich also einfach durch Dialyse gegen fließendes Wasser in zwei Bestandteile zerlegen, von denen der eine die

Eigenschaften eines Globulins zeigt, d. h. im salzfreien Medium ausfällt, der andere die des Albumins, d. h. innerhalb der Membran in Lösung bleibt. Wir wollen sie deshalb nach Liefmanns Vorgang als den *Globulinteil* und den *Albuminteil* des Komplements bezeichnen. Die Trennung dieser beiden Substanzen läßt sich auch nach anderen, aus der Eiweißchemie für die Ausfällung der Globuline bekannten Methoden, so durch Ansäuern des mit destilliertem Wasser verdünnten Serums mit Salzsäure oder durch Sättigung desselben mit Kohlensäure erzielen.

Unter der Leitung von Sachs wurden die Beziehungen der beiden Substanzen zueinander und zu den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen erforscht; es ergab sich, daß diese den Globulinteil, die wieder gelöste Substanz des Bodensatzes, absorbieren und auch bei Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung festhalten und dann lediglich bei Zusatz des wieder mit Salz versetzten („besalzenen") Abgusses, des Albuminteiles, hämolysiert werden, wobei die wirksame Substanz des Abgusses verbraucht wird. Die Behandlung der sensibilisierten Blutkörperchen zuerst mit dem Abguß und weiteres dem eben beschriebenen entsprechendes Verfahren mit Zusatz des Globulinteiles an letzter Stelle hat dagegen keinerlei Wirkung. Im Sinne der Seitenkettentheorie bezeichnete deshalb Hecker, der diese Beobachtungen zuerst anstellte, die mit dem Globulin ausgefällte Substanz des Bodensatzes als *Mittelstück* (der Ausdruck *Zwischenstück* war als deutsche Bezeichnung für Ambozeptor schon vergeben) und die albuminartige Substanz des Abgusses als *Endstück* des Komplements: jene wird dabei ganz als Ambozeptor im Sinne Ehrlichs, diese so aufgefaßt, wie früher das Gesamtkomplement, als mit einer haptophoren und einer ergophoren Gruppe versehen.

Die Frage, ob im frischen Serum das Komplement als ganzes oder seine Bestandteile dissoziiert vorhanden seien, suchte man durch Wiederholung des Ehrlich-Morgenrothschen Kältetrennungsversuches zu entscheiden. Dabei fand man eine neue Komplikation; digeriert man Blutkörperchen, die mit einer eben ausreichenden Ambozeptormenge sensibilisiert sind, mit dem abgekühlten Serum, so bleibt anscheinend das gesamte Komplement im Serum; es zeigt sich also bei dieser Temperatur keine Avidität zwischen den zueinander passenden haptophoren Gruppen des Ambozeptors und des Mittelstückes. Verwendet man aber Blutkörperchen,

die mit einem großen Überschuß von Ambozeptoren beladen sind, so enthält das von ihnen wieder getrennte Serum nur noch das Endstück, die Bindungskraft des Mittelstückes zum Ambozeptor war also größer als die zum Endstück. Auch die so behandelten Blutkörperchen unterscheiden sich von den gewöhnlichen sensibilisierten, indem sie bei entsprechender Temperatur durch geringe Mengen des Abgusses allein gelöst werden. Man bezeichnet die mit Ambozeptoren und Mittelstück beladenen Blutkörperchen als *persensibilisiert.*

Aus diesen Befunden ist also wohl zu schließen, daß es sich, wie man sich die Art der Bindung und Vereinigung dieser Substanzen auch immer vorstellen mag, als echte chemische oder als kolloidale Adsorptionsverbindungen, um Bindungen unter Geltung des Massenwirkungsgesetzes und mit stark von der Temperatur beeinflußter Reaktionsgeschwindigkeit handle. Wie weit die Bindungen reversibel sind oder unter welchen Bedingungen sie irreversibel werden, ist noch nicht festgestellt. Es ist also klar, wie außerordentlich schwierig es wird, auch anscheinend einfache Beziehungen zwischen den empfindlichen Zellen, den Ambozeptoren und beiden Teilen des Komplements quantitativ zu verfolgen. Mit alledem ist aber die Komplikation der Aufgabe noch nicht erschöpft — man hat sich neuerdings genötigt gesehen, noch eine *dritte Komponente des Komplements* anzunehmen. Jacoby und Schütze fanden 1909, daß sich frisches Serum auch inaktivieren läßt durch Schütteln bei mäßiger Temperatur; wahrscheinlich ist dabei eine Oxydation das wirksame. Solches Schüttelserum und durch Erwärmen inaktiviertes Serum zusammen aber haben wieder Komplementwirkung. Da nun im erhitzten Serum weder Mittelstück noch Endstück mehr wirksam sind, im Schüttelserum beide nachweisbar, ergibt sich, daß das Schütteln einen dritten Faktor beeinflussen muß. Neuere Untersuchungen von Ritz u. a. haben diese Beobachtungen bestätigt und noch andere beigebracht, die auf die Bedeutung der dritten Komponente hindeuten. Das alles gilt nicht nur vom hämolytischen Komplement, sondern ebenso auch vom bakteriolytischen und dem im zwölften Abschnitt zu behandelnden opsonischen Komplement.

Da wir uns also das Komplement im Normalserum als zu einem Teil wenigstens in seine Bestandteile dissoziiert vorzustellen haben, so ist auch kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß die

beiden Substanzen, Globulin- und Albuminteil, Mittel- und Endstück in genau äquivalenten Mengen vorhanden sein müßten. Experimentiert man lediglich mit Bodensatz und Abguß aus ein und demselben Serum, so scheint freilich fast immer die Wiedervereinigung im ursprünglichen Verhältnis die beste Wirkung zu geben. Aber ebenso, wie es früher gelang, die hitzebeständigen Immun- und Normalambozeptoren aus einer Tierart zu reaktivieren durch das Komplement anderer Tierarten, so gelingt es auch, ein wirksames Komplement wiederherzustellen durch Vereinigung von Globulin- und Albuminteil der Sera aus verschiedenen Arten. Dabei zeigen sich die beiden möglichen Kombinationen aus Bodensatz und Abguß zweier Serumarten durchaus nicht gleichwertig; das Meerschweinchenserum, bisher das Paradigma eines komplementreichen Serums, scheint besonders reich an dem *Endstück* zu sein, während man dagegen das *Mittelstück*, den Globulinteil, besonders reichlich gewinnen kann aus Schweineserum.

Dieser letztere Anteil zeigt nun bei derartigen Versuchen noch besondere, die Versuche erschwerende Eigenschaften. Hat man nämlich den Globulinniederschlag in physiologischer Kochsalzlösung wieder gelöst und bringt ihn nach Aufbewahren in diesem Zustand (unter Umständen braucht das nur mehrere Stunden gedauert zu haben) mit dem Albuminteil zusammen, so gelingt es nicht mehr, ein wirksames Komplement herzustellen; ja ein solches *Kochsalzmittelstück* hemmt auch die Komplementwirkung frischen, gar nicht dialysierten Serums auf sensibilisierte Blutkörperchen. Nichtsdestoweniger kann man mit solchem Kochsalzmittelstück noch Blutkörperchen persensibilisieren, wenn man nämlich die ambozeptorbeladenen Erythrozyten damit digeriert, nach einiger Zeit die Lösung abgießt und nun erst den in Kochsalzlösung gelösten Albuminteil zufügt: dann löst dieses Endstück bei 37° prompt die vorbereiteten Blutkörperchen auf. Diese eigentümliche Veränderung des Globulinteiles tritt aber nicht ein, wenn man ihn ungelöst, d. h. entweder trocken oder unter destilliertem Wasser bei kühler Temperatur, aufbewahrt und ihn erst unmittelbar vor Zufügen des Albuminteiles in Kochsalzlösung löst; dann kann man ein völlig wirksames Komplement auch nach langer Zeit in vitro wieder herstellen.

Wie störend ein derartiges labiles Verhalten bei den Versuchen über die quantitativen Beziehungen von Ambozeptor, Mittel-

und Endstück des Komplements wirken muß, ist leicht zu verstehen; dazu kommt noch, daß bei den verschiedenen Prozeduren, die dazu nötig sind, diese Substanzen zu trennen und (für gewisse Versuche) die Blutkörperchen in salzfreier isotonischer Lösung zu gewinnen, leicht kleine Anteile des einen oder anderen dieser Stoffe mit ausgefällt, adsorbiert oder zum Teil gelöst geblieben in eine der anderen Fraktionen geraten und dadurch das Endresultat der Versuchsreihe anders gestalten können. Wir werden es daher verstehen, daß die Beobachtungen auch sehr sorgfältiger Forscher auf diesem Gebiet nicht selten auffällige Widersprüche in verschiedenen Versuchsreihen zeigen und eine völlige Klärung der Tatsachen noch nicht erreicht ist.

Die Labilität des Globulinteiles des Komplements ist wohl als eine Kolloideigenschaft desselben zu verstehen; die etwas größere Beständigkeit des ganzen Komplements im ursprünglichen Serum braucht nicht darauf zu beruhen, daß hier Mittel- und Endstück vereinigt in einer wesentlich anderen Form vorhanden sind, da wir ja den Zustand des ursprünglichen Serums, wie er durch sein Salzgemisch und die gegenseitige Beeinflussung der vorhandenen Kolloidstoffe bedingt ist, niemals völlig wiederherstellen können nach der künstlichen Trennung der Bestandteile. Im übrigen haben das ursprüngliche Komplement und seine Bestandteile die gleichen Eigenschaften, die, neben der Wirkung, schon für das Buchnersche Alexin als charakteristisch erkannt waren: die Inaktivierung durch Erwärmen auf 55°, die allmähliche Zerstörung in Lösung auch bei niederer Temperatur, besonders im Lichte, die leichte Adsorbierbarkeit an alle Stoffe mit sehr großer Oberfläche: Tierkohle, Eiweißniederschläge, Hefesuspensionen und ähnliche; Eigenschaften, die sie mit anderen kolloidal und mit geringer Dispersion gelösten Stoffen teilen. Nach der ursprünglichen Auffassung von Ehrlich sollte die Inaktivierung durch Hitze darauf beruhen, daß die ergophore Gruppe des Komplements zerstört werde. Man vermutete, daß dabei ein noch bindungsfähiger, aber unwirksamer Körper, das *Komplementoid*, zurückbleiben könne, und manche Störungen in der Komplementwirkung wurden auf das Vorhandensein solcher Komplementoide bezogen. In mancher Beziehung entspricht das Salzmittelstück dieser Vorstellung. Im übrigen sind aber diese Annahmen durch die neueren Erfahrungen über die Zusammen-

setzung des Komplements und seine Kolloideigenschaften überholt. Eine Konservierung des Komplements gelingt im Dunkeln und in der Kälte, am besten bei mehreren Graden unter Null gefroren, oder auch, wenn ein großer Überschuß, 5 Proz., Kochsalz dem Serum zugefügt wird. In solcher Lösung wird zwar das Komplement nicht durch sensibilisierte Blutkörperchen gebunden, aber bei einer Verdünnung der Lösung auf den physiologischen Kochsalzgehalt wird es in gleicher Menge wieder wirksam, als wenn man das frische Serum entsprechend mit isotonischer Salzlösung verdünnt hätte. Auch durch Eintrocknen im Vakuum bei nicht allzu hoher Temperatur läßt sich das Komplement konservieren; in dieser trockenen Form ist es viel hitzebeständiger als sonst und wird sogar durch Temperaturen über 100° noch nicht zerstört; aber das getrocknete Serum kann mit der Zeit Veränderungen eingehen, nach denen es nicht wieder völlig löslich und die Komplementwirkung nicht wieder herzustellen ist. Man hat untersucht, welcher Teil des Komplements bei der langsamen und bei der durch Erhitzen bewirkten Inaktivierung zuerst unwirksam wird, d. h. ob ein solches Komplement durch Zusatz des Globulin- oder des Albuminanteiles für sich zu reaktivieren sei; eigentümlicherweise gelingt dies zuweilen auf diese, zuweilen auf jene Weise, öfters bei demselben inaktiven Serum auf beiden Wegen zu einem gewissen Grade, so daß wir nicht den einen Anteil allein für die Labilität des Komplements in erster Linie verantwortlich machen können.

Die Frage nach der chemischen Natur des Komplements ist viel erörtert worden. Nach dem Berichteten ist es am einfachsten, anzunehmen, daß es, d. h. seine Komponenten, der Gruppe der Eiweißkörper angehören, da wir sonst doch sagen müßten, daß sie an solche, Globuline und Albumine, praktisch untrennbar gebunden seien; denn bei jedem Eingriff, der zu einer Trennung und chemischen Analyse führen könnte, wird das Komplement dauernd vernichtet. Diese Annahme wird aber auch sehr wesentlich gestützt durch die Untersuchungen von L. Michaelis, der fand, daß sowohl das ursprüngliche Komplement wie seine Komponenten zerstört werden durch Fermente, die lediglich proteolytisch wirken; ob das Komplement nun nicht noch wesentlich komplizierter gebaut sei als die genannten Eiweißstoffe, darüber können wir nichts sagen. Es ist behauptet worden, daß das Komplement Lipoid-

charakter haben müsse; die Beweise für diese Behauptung laufen aber im wesentlichen darauf hinaus, daß man für die eigentümliche Wirkung des Komplements analoge Versuchsanordnungen herstellen kann, in denen ein Lipoid an Stelle des wirksamen Komplements tritt[1]); ein zwingender Beweis für die Natur des unbekannten wirksamen Stoffes kann aber aus einem solchen Modellversuch nicht gezogen werden. Um so weniger, als alle Versuche lehren, daß die aus dem Serum extrahierbaren Lipoide nicht alle Eigenschaften des Komplements oder einer seiner Komponenten besitzen.

Das, was wir eben zur chemischen Charakteristik des Komplements anführen konnten, gilt ebenso von den Fermenten. Nun hat schon Buchner in seinen ersten Studien über das Serumalexin dieses als ein Ferment aufgefaßt und Paul Ehrlich hat ebenso von einer „fermentartigen Wirkung" des Komplements gesprochen. Neuerdings ist die Frage nach der Fermentnatur des Komplements wieder in den Vordergrund der Erörterung geschoben worden. Lange Zeit konnte sie als entschieden gelten dadurch, daß ja der Verbrauch des Komplements bei seiner Wirkung und bestimmte quantitative Beziehungen zu der Menge der aufzulösenden Körperchen oder der vorhandenen Ambozeptoren fest zu stehen schienen, während zur Definition eines Fermentes gerade die Eigenschaft gehört, bei der charakteristischen Reaktion nicht verbraucht zu werden und unter günstigen Bedingungen und bei beliebig langdauernder Einwirkung auf beliebig große Mengen des Substrates chemisch verändernd einzuwirken. Die Beweiskraft dieser Unterschiede ist aber in neueren Arbeiten, in erster Linie durch Liefmann, Bail u. a. erschüttert worden, in denen sehr wahrscheinlich gemacht wird, daß der Verbrauch des Komplements, sein dauerndes Verschwinden, in der Hauptsache wenigstens nicht vor seiner Wirkung, der Hämolyse, eintreten muß oder durchaus gleichzeitig mit dieser verläuft, sondern sehr häufig der Hämolyse erst folgt. Liefmann hat dies besonders durch fraktionierten Zusatz von sensibilisierten (bzw. persensibilisierten) Blutkörperchen zum Komplement (bzw. zum Endstück des Komplements) gezeigt, wobei es auf den Endeffekt, wieviel Blutkörperchen gelöst werden können, einen großen Einfluß

[1]) Vgl. den vorigen neunten Abschnitt, S. 96 u. 97.

hat, in welchem Tempo die Zusätze erfolgen, ob man die Hämolyse der ersten Portionen abwartet oder nicht, oder jedesmal noch einige Zeit nach ihr verstreichen läßt. Diese Versuche sind im wesentlichen Variationen der älteren Bordetschen. Bordet selbst, so sehr er in den tatsächlichen Feststellungen mit diesen jüngeren Forschern übereinstimmt, lehnt die Folgerung auf die Fermentnatur des Komplements ab. Er zeigt, daß die Fähigkeit, das Komplement zu binden, eine Eigenschaft der sensibilisierten Blutkörperchenstromata ist und daß diese, gleichgültig, ob und infolge welcher Faktoren die Hämolyse schon eingetreten ist, desto mehr und desto rascher Komplement zu adsorbieren vermögen, mit je mehr sensibilisierendem Immunkörper sie beladen sind. Die Komplementabsorption verläuft also, je nach den Versuchsbedingungen, zeitlich verschieden, aber ganz unabhängig von dem Eintreten der Hämolyse; diese aber sei eine Folge der Veränderung der Stromata, die durch die Bindung einer gewissen Komplementmenge bedingt sei und diese letztere, die oft relativ kleine „wirksame" Komplementmenge werde also tatsächlich vor Eintritt der Hämolyse verbraucht. Sehr interessant ist seine Beobachtung, daß die Veränderung der Stromata durch die Komplementbindung nicht nur durch den Eintritt der Hämolyse, sondern auch durch die Abänderung ihres diosmotischen Verhaltens zutage tritt; solche komplementbeladenen Stromata schrumpfen nicht mehr, wenn man sie in konzentrierte Salzlösungen bringt, sie verhalten sich nicht mehr, als wenn sie von einer semipermeabeln Membran umgeben wären, während die Stromata, denen man das Hämoglobin einfach durch Suspension in hypotonischer Lösung, in destilliertem Wasser, entzogen hat, sich noch wie die ursprünglichen Blutkörperchen verhalten.

Dadurch, daß auch noch die Blutkörperchenschatten und, wie wir annehmen dürfen, analoge Produkte der Bakteriolyse Komplement, und wenn sie stark sensibilisiert waren, sogar mit starker Avidität an sich zu reißen vermögen, lassen sich manche Fälle der *Komplementablenkung* erklären, die man früher auf die Affinität freier, d. h. nicht an ihr spezifisches Antigen gebundener, Ambozeptoren zu dem Komplement bezog und die man auch wieder als Beweis für das Bestehen solcher Affinität anführte. Nach Bordets neuesten Versuchen besteht dagegen eine Art Massenwirkungsgesetz zwischen den an das Antigen (hier die Erythrozyten-

stromata) gebundenen Ambozeptoren und dem „gelösten" Komplement. Je stärker die Blutkörperchen sensibilisiert sind, mit desto größerer Avidität adsorbieren sie dieses. Man kann eine Verdünnung von frischem Serum durch Zusatz mäßig sensibilisierter Blutkörperchen erschöpfen, so daß sie auf weitere Portionen von diesen durchaus nicht mehr lösend wirkt, also anscheinend kein Komplement mehr enthält. Fügt man nun ein kleines Quantum der gleichen und mit dem gleichen Immunserum, aber in viel höherem Maße, sensibilisierten Blutkörperchen hinzu, so werden diese wieder gelöst; es war also doch noch ein Rest Komplement vorhanden. Bordet weist damit die von der Schule Ehrlichs angeführten Beweise für das Bestehen verschiedener Komplemente zurück, die darauf beruhen, daß nach Erschöpfen der Komplementwirkung mit *einem* Antigen und *einer* Art Ambozeptoren sich solches noch durch ein anderes sensibilisiertes Antigen nachweisen läßt; nach ihm handelt es sich in solchen Versuchen auch nur um quantitative Unterschiede in der Sensibilisierung und Avidität. Für einen Anhänger der Lehre von der Mannigfaltigkeit der Antigene, Antikörper und der Komplemente wird seine Deduktion aber nicht zwingend sein; denn er wird geneigt sein, den neuesten Bordetschen Versuch dadurch zu erklären, daß in dem Antiserum verschiedene Ambozeptoren, zu verschiedenen Rezeptoren der gleichen Blutkörperchen und zu verschiedenen Komplementen passend, in ungleicher Menge vorhanden seien und daß deshalb bei den mit großer Menge Antiserum vorbehandelten Erythrozyten noch ganz andere Faktoren zur Hämolyse in Wirkung treten, als bei den nur schwach sensibilisierten.

Da nun gezeigt ist, daß nur minimale Mengen des Komplements zu seiner sichtbaren Wirksamkeit erforderlich sind, viel kleinere, als meistens tatsächlich „verbraucht", d. h. gebunden werden, so ist der Hauptbeweis gegen seine Analogie mit den Fermenten erschüttert und die Versuche, aus dem Verlauf der Komplementwirkung die Fermentnatur wahrscheinlich zu machen, gewinnen an Bedeutung, z. B. die Beobachtung Schellers, daß der Grad der Wirkung von der Konzentration der Lösung, nicht von der absoluten Menge des vorhandenen Komplements abhängig sei. Aber wir dürfen uns auch die Schwierigkeit nicht verhehlen, solche Beobachtungen anzustellen und richtig zu deuten bei der eben besprochenen verwickelten Beziehung so vieler miteinander

reagierender Körper. Überhaupt schließt sich an die Bejahung der Fermentnatur des Komplements sofort die Frage an, wie denn dann die vorbereitende Wirkung des spezifischen Ambozeptors, wie die Beziehungen von Globulin- und Albuminteil zu diesem und zueinander zu deuten seien. Es fehlt in der Lehre von den Fermenten durchaus nicht an Analogien, wir erinnern z. B. an die Koenzyme der Darmfermente; auch sind, besonders von französischen Forschern, an Fermenten, zuerst am Ptyalin des Speichels, sehr ähnliche Beobachtungen wie am Alexin des Normalserums gemacht worden: durch Erhitzen auf eine bestimmte Temperatur tritt Inaktivierung ein, die ursprüngliche Wirksamkeit kann aber durch Zufügen sehr kleiner, für sich unwirksamer Mengen frischen Speichels wieder hergestellt werden.

Gegenwärtig aber sind diese beiden Forschungsgebiete noch so weit entfernt von der exakten, rechnerischen Darstellung der wirklichen Vorgänge, sie befinden sich noch so völlig im Stadium der Sammlung einzelner Beobachtungen und ihrer Verknüpfung durch sehr problematische Annahmen, daß ein wesentlicher Vorteil aus einer engeren Verbindung der beiden kaum entspringen dürfte. Man kann aus einzelnen Analogien die Anregung zu bestimmten Versuchen aus dem einen Gebiet auf das andere übertragen, und das geschieht jetzt schon; eine Erklärung des einen mit den Hypothesen des anderen aber würde eben nur die Übersetzung aus der einen in die andere Terminologie, keine wirkliche Aufklärung bedeuten.

XI. Spezifische und unspezifische Absorption des Komplements und ihre Anwendung als diagnostisches Hilfsmittel.

Wir haben eine sehr wichtige Eigentümlichkeit des Komplements bisher fast ganz außer acht gelassen, nämlich die, unwirksam zu werden, zu verschwinden bei Gelegenheiten, bei denen eine manifeste Reaktion, bei der es eine Rolle spielt, gar nicht zutage tritt. Unsere Erfahrung in diesem Punkt entsprang, wie am Schluß des 8. Abschnittes ausgeführt, ebenfalls aus der Bordet-Ehrlichschen Diskussion über die Frage der chemischen Bindung oder der kolloidalen Adsorption des Komplements an die sensibilisierten Körperchen und der damit eng verbundenen, ob man

in jedem Tierserum ein einheitliches Alexin oder eine Vielheit von Komplementen anzunehmen habe. Ehrlich behauptete die Verschiedenheit des bakteriziden und des hämolytischen Komplements und vermutete noch eine viel größere Mannigfaltigkeit der Komplemente. Bordet zeigte, daß ein frisches Serum, wenn man es seine Wirkung auf sensibilisierte Bakterien oder Blutkörperchen ausüben läßt, jedesmal auch in bezug auf das andere Objekt völlig erschöpft wird. Und um zu beweisen, daß die Bindung des Komplements ein der Adsorption von Farbstoffen ähnlicher Vorgang sei, der mit einer etwaigen spezifischen Wirkung gar nichts zu tun habe, regte er die Untersuchungen an, die Gengou zu der Beobachtung führten, daß das Komplement auch vollständig unwirksam, gebunden wird, wenn in seiner Lösung ein spezifisches Präzipitat durch Einwirkung von Präzipitin auf Präzipitinogen erzeugt wird. Weitere Erfahrungen lehrten, daß dies *Bordet-Gengousche Phänomen der Komplementbindung* jedesmal eintritt, wenn eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion in Gegenwart von Komplement stattfindet. Es braucht sich dabei nur um Spuren der reagierenden Stoffe zu handeln — auch wenn eine irgend sichtbare Präzipitatbildung ausbleibt, weil die Mengenverhältnisse dafür ungeeignet sind, verschwindet das Komplement, und wenn man diesen *Komplementschwund* sichtbar macht, kann man so den Nachweis des Antigens oder des Antikörpers sehr viel empfindlicher machen, als er bei der einfachen Beobachtung der Präzipitatbildung ist. Zuerst Moreschi, dann Max Neisser und Hans Sachs haben daraufhin eine Methode zum Nachweis spezifischer Eiweißarten ausgearbeitet und damit die diagnostische Verwendung der Komplementbindung eingeführt, die wir ihrer gegenwärtig so verbreiteten Anwendung wegen in diesem Abschnitt ausführlicher behandeln wollen.

Grundsätzlich ist zu sagen, daß nach der bisherigen Erfahrung ein solcher Komplementverbrauch jede Antikörper-Antigenreaktion begleitet, die wir sonst nachweisen können, aber nicht immer in gleichem Maße; man hat ihn aber auch beobachten können in Fällen, in denen man wohl eine Antikörperbildung vermutet, sie aber auf andere Weise nicht nachweisen kann. Wir können nach dem eben angeführten Beispiel der Präzipitin-Präzipitogenreaktion in sehr verdünnten Lösungen vermuten, daß in solchen Fällen eben Spuren von Präzipitin oder Agglutinin oder Antitoxin oder

von Ambozeptoren vorhanden seien, deren Wirkung aber auf andere Weise nicht zutage tritt, weil irgend welche Begleitumstände verhindern, daß eine Präzipitation oder Agglutination erfolgt, daß das Toxin überhaupt erkannt werden kann oder daß die lytische oder sonstige Wirkung des Komplements bemerkbar wird; die logische Verfolgung dieses Gedankens aber führt uns zu der Vorstellung, daß es auch Antikörper geben könne, deren Wirkung überhaupt auf keine andere Weise sich zeigen kann, als durch die gleichzeitig erfolgende Bindung des Komplements; für solche Stoffe hat Neufeld die Bezeichnung *Bordetsche Antikörper* eingeführt. Diese Vorstellung mag vom teleologischen Gesichtspunkt aus absurd erscheinen, aber sie ist ganz berechtigt unter dem Gesichtspunkt, daß unsere Hypothesen dazu dienen sollen, die tatsächlichen Vorgänge möglichst einfach und doch genau zu beschreiben. Wenn z. B. erst erörtert werden soll, ob und in welchem Maße die verschiedenen Antikörper bei ihrer Verbindung mit dem Antigen die Fähigkeit der Komplementabsorption besitzen, ist es unzweifelhaft zweckmäßiger, eine derartige Bezeichnung für den unbekannten Faktor einzuführen, als immer von unbestimmbaren Spuren eines einzelnen oder einer unbekannten Vielheit sonst bekannter Antikörper zu reden. Auf Grund von Bordets Anschauungen freilich ist eine solche Bezeichnung unnötig, weil sie eine Wirkung bezeichnet, die nach ihm allen Antikörpern zukommt und ihr hauptsächlichstes Charakteristikum ist; die verschiedenartigen Folgen, die die Bindung des Immunkörpers allein oder zusammen mit dem Komplement sonst noch haben kann und die augenfällig sind, wie Agglutination, Lyse usw., sind nach ihm nur sekundär und daher für den Begriff „Antikörper" unwesentlicher Natur.

Die Ausführung der Komplementbindungsreaktion geschieht in der Regel nach dem Vorgang von Neisser, Sachs, Moreschi im wesentlichen folgendermaßen: die drei Lösungen des Antigens, Antikörpers und Komplements werden gemischt und eine Stunde bei 37° gehalten, damit die beiden Reaktionen, nämlich die zwischen Antikörper und Antigen und die dadurch bedingte der Komplementbindung ganz ablaufen können; inzwischen wird das *hämolytische System* angesetzt, d. h. eine Aufschwemmung gewaschener Blutkörperchen mit einer Lösung des für sie spezifischen Ambozeptors digeriert. Nach Ablauf der genannten Stunde werden die

sensibilisierten Blutkörperchen der Hauptprobe zugemischt und dann die Proben noch einmal zwei Stunden bei 37° und später möglichst kühl gehalten, währenddessen und am anderen Tage wird der Grad der Hämolyse abgelesen. Manche Untersucher lassen diese bei Zimmertemperatur eintreten, langsamer, aber mit dem gleichen Enderfolg. Eine Reihe von Kontrollproben muß immer zugleich oder kurz zuvor angesetzt werden, die beweisen, einerseits, daß die sensibilisierten Blutkörperchen von dem zugesetzten Komplement unter den gewählten Bedingungen des Gesamtvolums der Lösungen usw. auch wirklich gelöst werden, andererseits, daß nicht Antigen oder Antikörper allein unter diesen Bedingungen die Komplementwirkung hindern oder aber an sich hämolytisch wirken. Soll eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion sicher nachgewiesen werden, so müssen diese Kontrollen auch erweisen, daß die Komplementbindung nicht einfach auf einer Summation der komplementabsorbierenden Wirkung, die die Antigen- und Antikörperlösung jede für sich haben, beruhen kann.

Wir haben diese Darstellung des Schemas solcher Versuche, in der dogmatisch gleich die einer bestimmten Theorie entsprechenden Bezeichnungen für die fünf in Betracht kommenden Lösungen und Suspensionen gebraucht werden, absichtlich hier gewählt, da eine mehr objektive Darstellung erfahrungsgemäß den Ungeübten nur verwirrt, weil die Bedingungen so verwickelt sind. Als Beispiel dafür wollen wir die tatsächlichen Verhältnisse bei einem Versuch zum Nachweis von Menschenblut mittels Komplementbindung jetzt anführen.

In Vorversuchen überzeugt man sich von der Wirksamkeit des hämolytischen Systems, d. h. Blutkörperchen des Schafes werden in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und suspendiert, mit stark verdünntem inaktivem Serum einer Ziege (oder eines Kaninchens), die durch wiederholte Injektion solcher Schafblutkörperchen immunisiert war (hämolytischer Ambozeptor), versetzt und dann durch Zusatz von verdünntem frischen Meerschweinserum (Komplement) hämolysiert; es werden die *einfach lösenden Dosen* sowohl des Antischafziegenserums wie des Meerschweinserums bestimmt. Ebenso überzeugt man sich in Vorversuchen von der Wirksamkeit des eigentlichen Reagens, nämlich des inaktivierten Serums eines mit wiederholter Injektion von menschlichem Serum

(oder Blut) vorbehandelten Kaninchens, „Antimenschkaninchenserum" (Antikörper). Dazu mischt man in einer Reihe Proben absteigende Mengen dieses schon verdünnten Serums mit einer bekannten sehr geringen Menge (z. B. 0,2 ccm einer 2000 fachen Verdünnung) von Menschenserum und der doppelten *lösenden Dose* des Meerschweinserums. Nach einstündiger Digestion werden allen Proben die mit der doppelten wirksamen Dosis Antischafziegenserum sensibilisierten Blutkörperchen zugesetzt. Bei allzu geringer Menge des Antikörpers tritt die Hämolyse noch ganz oder teilweise ein — bei sehr großem Überschuß findet ebenfalls eine unvollkommene Hämolyse statt. Am empfindlichsten ist also die Probe in einem bestimmten Mengenbereich des Antimenschkaninchenserums und nahe der unteren Grenze von diesem wählt man die in dem Hauptversuch zu verwendende Menge.

Für diesen werden nun eine Hauptprobe und eine große Zahl Kontrollen angesetzt derart, daß alle Röhrchen zuletzt das gleiche Volum enthalten. In der Hauptprobe werden gemischt: Meerschweinserum (doppelte Komplementdosis), die auf Menschenblut zu untersuchende Flüssigkeit (Antigen?) und Antimenschkaninchenserum (Antikörper). In den Kontrollen werden erstlich verdünntes Menschenserum (Antigen) und weiterhin noch verschiedene Tierblutverdünnungen an Stelle der Untersuchungsflüssigkeit genommen; in zweiter Linie die Untersuchungsflüssigkeit und ihr nahe verwandte Stoffe unter Fortlassung des Antimenschkaninchenserums, dessen Volum durch Kochsalzlösung ergänzt wird (Kontrollen ohne Antikörper), um zu zeigen, daß das vermutliche „Antigen" allein nicht das Komplement unwirksam macht. Ebenso wird auch das Antimenschkaninchenserum allein und außerdem normales inaktiviertes Kaninchenserum in entsprechender Verdünnung mit dem zu untersuchenden Material und mit verdünntem Menschenserum und mit dem Komplement angesetzt — endlich eine Kontrolle, die nur aus Kochsalzlösung und Meerschweinserum (dem Komplement) besteht[1]). Allen diesen Proben werden dann nach einer Stunde die mit Antischafziegenserum (doppelter Ambozeptordosis) gemischten Schafblutkörperchen zugefügt (hämolytisches System), und gleichzeitig

[1]) In der Praxis kommen dazu noch weitere Kontrollen, die sich aus der Art des Untersuchungsobjektes und der Möglichkeit, daß es nicht nur mit Menschenblut, sondern auch mit Menschenschweiß oder Ähnlichem befleckt sein kann, ergeben.

noch zwei Kontrollen angesetzt — nämlich nicht sensibilisierte Schafblutkörperchen einfach mit Kochsalzlösung und mit der zu untersuchenden Flüssigkeit gemischt. Nach zweistündiger Digestion bei 37° müssen dann die Unterschiede klar hervortreten: Keine Hämolyse darf eingetreten sein, wo das Komplement gar nicht zugesetzt war, jedoch vollkommene Hämolyse, wo Komplement und hämolytisches System vereinigt sind; eine Ausnahme sollen nur die Röhrchen machen, in denen sowohl Menschenserum wie Antimenschserum vorhanden sind. Verhalten sich alle, mehr als ein Dutzend, Kontrollen wie erwartet, und ist in der Hauptprobe Hämolyse eingetreten, so war kein Antigen, also kein Menschenserum im Untersuchungsmaterial vorhanden; ist dort die Hämolyse ausgeblieben, so darf man auf eine spezifische komplementbindende Antigen-Antikörperreaktion schließen, also auf das Vorhandensein von Menschenblut, wenn feststeht, daß der untersuchte Fleck aus Blut bestand.

Eine so große Zahl von Kontrollen ist notwendig, weil leicht andere, nicht spezifische Faktoren entweder eine Hämolyse herbeiführen können, wie wir im 9. Abschnitt sahen, oder Komplement binden können, wofür wir noch im folgenden Beispiele kennen lernen werden. Deshalb hat aber auch diese Probe trotz ihrer kaum glaublichen Empfindlichkeit — mit hochwertigem Antimenschserum läßt sich Menschenblut noch in millionenfacher Verdünnung nachweisen — besonders für die gerichtsärztliche Praxis keinen wesentlichen Vorzug vor der älteren Präzipitinmethode; hier gereicht ihr gerade die übergroße Empfindlichkeit zum Nachteil, weil Spuren menschlichen Schweißes (noch in zehntausendfacher Verdünnung) ebenfalls mit dem Antimenschserum Komplement binden und ein positives Ergebnis bewirken können.

Während so auf ihrem ältesten Gebiet die Komplementbindungsmethode mehr von theoretischer als von praktischer Bedeutung geblieben ist, so bildete dieses doch den Ausgangspunkt für eine ausgedehnte Anwendung. Denn es zeigte sich, daß man als Antigene auch Aufschwemmungen und besser noch Extrakte von Bakterien verwenden kann und so zu spezifischen Reaktionen gelangt in Fällen, in denen aus den früher dargelegten Gründen Agglutinations- oder Präzipitationsproben sich nicht anstellen lassen. Freilich führt auch hier die Umständlichkeit der einwandfreien Versuchsreihen dazu, daß man das Verfahren nur dann,

wenn die anderen Methoden versagen, anwendet, und zwar häufiger zu wissenschaftlichen als zu praktischen Zwecken. Dann und mit den notwendigen Kautelen ist es aber ebenso anwendbar zum Nachweis eines Antigens wie eines Antikörpers auch nur in Spuren.

Das diagnostische Anwendungsgebiet ist also ein außerordentlich großes, aber die Erfahrungen sind auf vielen Bezirken desselben noch klein. Wir wollen zunächst nur einige Beispiele anführen von Fällen, in denen das Verfahren sich zu bewähren scheint. Bei allen möglichen bakteriellen Infektionen gelingt häufig der Nachweis von Bordetschen Antikörpern im Blut der Kranken und Genesenden gegenüber Extrakten aus den Erregern; aber weil andere Reaktionen einfacher sind, scheint er eine praktische Bedeutung bisher nur zu haben bei dem seltenen Rhinosklerom und beim Rotz der Pferde. (Von Tuberkulose und Lepra ist später die Rede.) Gegenüber den rein gezüchteten Bakterien wird die Methode zur Differentialdiagnose angewandt: in Einzelfällen wird sie empfohlen sowohl zur feineren Differentialdiagnose nahe verwandter Rassen, die sich infolge Mitagglutination sonst schwer unterscheiden lassen, als auch umgekehrt zur Erkennung der Zugehörigkeit zu Gruppen, deren Glieder bei anderen, weniger empfindlichen Immunitätsreaktionen kaum gemeinsam beeinflußt werden. Dann ist sie aber auch schon empfohlen worden zum Nachweis von bestimmten Bakterien in Gemischen ohne Reinzüchtung. So haben russische Ärzte mit Erfolg die Reaktion mit den Entleerungen von Cholerakranken angestellt, englische mit unreinen Massenkulturen aus den Fäzes von Typhuskranken. Man wird in solchen Fällen den sicheren Weg der Reinzüchtung der Erreger nicht verlassen, kann aber anerkennen, daß die Komplementbindungsmethode rasch einen Fingerzeig geben kann, der zuweilen sehr wertvoll sein und zur frühzeitigen Erkenntnis einer beginnenden Epidemie führen kann. Noch kühner erscheint der Vorschlag italienischer Forscher, Typhusbazillen im Trinkwasser durch Komplementbindung nachzuweisen, indem sie sehr große Wassermengen (Hektoliter) filtrieren und den Filterrückstand als Extrakt verwenden. Immerhin haben sie gezeigt, daß ein solches Verfahren nicht völlig aussichtslos zu sein braucht.

Bei Protozoeninfektionen ist die Komplementbindungsreaktion, falls der direkte mikroskopische Nachweis der Erreger nicht gelingt, noch wichtiger als bei bakteriellen Infektionen, weil andere

Immunreaktionen schwieriger anzustellen sind. Komplementbindende Antikörper scheinen bei ihnen fast immer aufzutreten, die Schwierigkeit liegt aber in der Beschaffung eines reinen Antigens, da die meisten infektiösen Protozoen sich nicht im Glase züchten lassen, eine Schwierigkeit, die bisher nur in wenigen Fällen schon überwunden wurde.

Günstiger liegt die Sache bei der Infektion des Menschen und der höheren Tiere mit Würmern, wobei die meisten anderen Immunreaktionen ganz von selbst fortfallen. Die meisten Mitteilungen beziehen sich hier auf die Echinokokkusinfektion, bei der man in der Mehrzahl der Fälle eindeutige, diagnostisch wertvolle Ergebnisse erhält, wenn man die Hydatidenflüssigkeit aus Echinokokkusblasen als Antigen benutzt. Alkoholische (lipoidreiche) Extrakte aus der Leibessubstanz der Würmer als Antigen geben dann ebenfalls positive Ausschläge; aber mit solchen scheint die Reaktion nicht nur für Echinokokkenträger spezifisch zu sein, sondern die Wirte verschiedener Wurmarten scheinen auf alle solche Extrakte zu reagieren. Dadurch wird der Bereich dieser Reaktion ausgedehnt, ihr positiver Ausfall ist aber nicht mehr eindeutig.

Die wichtigste Verwertung der Komplementbindungsmethode aber knüpft sich an den Namen von August (von) Wassermann. Dieser hat sich ihrer zuerst bedient zu dem Zweck, in tuberkulös erkrankten Organen einerseits Tuberkelbazillensubstanz (Tuberkulin — das Antigen), andererseits in diesen und im Blutserum Tuberkulöser Antituberkulin (den Antikörper) nachzuweisen. Die Versuche hatten das paradoxe Ergebnis, daß zuweilen im gleichen Organ sowohl Antigen wie Antikörper nachweisbar, daher anscheinend unverbunden vorhanden seien. Immerhin ist die Beweiskraft dieser Beobachtungen nicht allgemein anerkannt und gerade bei der Tuberkulose sind die Bedingungen der Immunität so außerordentlich verwickelt und noch ungeklärt, daß wir darauf verzichten müssen, sie im Rahmen dieses Buches des genaueren zu erörtern. Der Erfolg, im Extrakt tierischer Gewebe mit der Komplementbindungsmethode das bakterielle Antigen und den Antikörper dagegen nachzuweisen, ermutigte aber Wassermann, mit dieser Methode alte Probleme der Syphilisforschung in Angriff zu nehmen, was er gemeinsam mit A. Neisser und Bruck 1905 tat.

Kurz vorher hatte Schaudinn in der Spirochaete pallida den Erreger der Syphilis entdeckt, der im Glase nicht gezüchtet werden

konnte; man fand aber, daß er in den Organen, besonders der Leber, von menschlichen Föten, die infolge einer ererbten Syphilisinfektion vor der Geburt abgestorben sind, in ungeheuren Mengen vorkommt. Einen Extrakt aus solchen Lebern bereitete deshalb Wassermann als „Antigen". Andererseits hat die Syphilis die Eigentümlichkeit, daß sie zwar eine sehr langwierige, oft rezidivierende Infektionskrankheit ist, aber doch schon nach kurzem Bestehen eine Art von Immunität bei dem Betroffenen hervorruft, die sich darin äußert, daß eine Neuansteckung mit lokaler Erkrankung, dem Primäreffekt, bei erneuter Infektionsgelegenheit nicht mehr erfolgt; es war daher zu erwarten, daß das Serum solcher Syphiliskranken, besonders aber nach dem völligen Ablauf der Krankheitserscheinungen, Antikörper gegen den Erreger enthielte. Und tatsächlich konnten die genannten Autoren, indem sie den wässerigen Extrakt aus syphilitischen Lebern als Antigen benutzten, durch die Komplementbindung solche Antikörper nachweisen, zuerst im Blutserum experimentell mit Syphilis infizierter und wieder geheilter Affen; bald auch im Blut von Menschen, die viele Jahre nach der Infektion mit Syphilis an solchen Nervenkrankheiten erkrankt waren, von denen man schon lange auf Grund der klinischen Erfahrungen vermutet hatte, daß sie in der Regel eine späte Folge der syphilitischen Erkrankung seien.

Damit war die Reaktion entdeckt, die heute kurzweg als die *Wassermannsche Probe* bezeichnet wird, und eine kaum zu überschätzende praktische Bedeutung erlangt hat. Es ist nämlich die Eigentümlichkeit der Syphilis, daß die Infektion geraume Zeit latent im Organismus schlummern kann, ohne daß sie ausgesprochene Krankheitszeichen hervorruft, und daß sie auch spontan oder unter einer wirksamen Behandlung anscheinend abheilen kann, ohne daß der Mensch wirklich geheilt ist. In allen solchen Fällen *latenter Syphilis* hat sich die Wassermannsche Reaktion als das empfindlichste Reagens auf den verborgenen Krankheitszustand erwiesen; sie wirkt dabei auch für die Therapie und Prophylaxe segensreich, weil sie mahnt, rechtzeitig Kuren zu beginnen oder fortzusetzen, die sonst mangels deutlicher Krankheitszeichen unterblieben wären, und der Infektion anderer Menschen vorzubeugen, wie sie z. B. vorkommen, wenn eine latent syphilitische Frau als Amme gesunde Säuglinge nährt oder ein latent syphilitisches Neugeborenes die Brust einer gesunden Frau erhält.

So vortrefflich sich praktisch die Wassermannsche Reaktion bewährt hat, so zweifelhaft sind doch deren theoretische Grundlagen geblieben. Nach der Idee, die bei ihrer Auffindung vorschwebte, sollte sie eine echte Antigen-Antikörperreaktion sein; die Versuche, aus dem brauchbaren Extrakt syphilitischer Lebern das Antigen möglichst rein zu isolieren, führten aber zu dem Ergebnis, daß dieses eine lipoide Substanz sei, die sich auch aus gewissen Organen gesunder, nicht syphilitischer Individuen, ja auch von Tieren, die sich experimentell gar nicht mit Syphilis infizieren lassen und daher gewiß nie eine Spirochaete pallida beherbergt haben, extrahieren läßt. Es ist auch gelungen, ganz künstlich durch die Vereinigung von Seifenlösung und Lecithinemulsion Flüssigkeiten herzustellen, die mit dem Serum Syphilitischer in geeigneten Mengenverhältnissen Komplementbindung ergeben, mit dem Serum Gesunder aber nicht, die also scheinbar ein „Antigen" gegen den hypothetischen, im Serum der syphilitisch Infizierten vermuteten Immunkörper enthalten. Andererseits hat sich gezeigt, daß das Serum der Syphiliskranken unter bestimmten physikalisch-chemischen Bedingungen, z. B. bei Verdünnen mit destilliertem Wasser, öfters Kolloidfällungen zeigt, die in dem Serum gesunder Menschen oder bei Erkrankungen anderer Art nicht auftreten. Zuweilen gelingt es auch, ganz nach dem Verfahren der Präzipitinmethoden, Fällungen bei dem Übereinanderschichten des Serums frisch erkrankter Syphilitiker (florides zweites Stadium) und von Kranken der späteren Stadien zu beobachten, die als Nachweis von Präzipitogen (gleich Antigen aus Spirochaeten) im ersteren und Präzipitin im letzteren gedeutet worden sind. Endlich hat E. Jacobsthal mit Hilfe des Ultramikroskops nachweisen können, daß bei dem Zusammenbringen der zur Wassermannschen Reaktion geeigneten Extrakte mit Syphilitikerserum eine gewisse Ausfällung von Kolloidteilchen fast immer statt hat. Doch ist keine der genannten Erscheinungen so regelmäßig und ausschließlich dem Blute Syphiliskranker eigentümlich, daß sie der Komplementbindungsmethode nach Wassermann ebenbürtig wäre.

Die letztere fällt nun freilich auch nicht ausschließlich bei Syphilisinfizierten positiv aus. Man hat sie häufig beobachtet, bei der Framboesia tropica; das würde der Vorstellung einer spezifischen Immunreaktion nicht hinderlich sein, so wenig wie die Gruppenagglutination bei Typhus- und Paratyphusfällen, weil

die Framboesieerreger der Spirochaete pallida außerordentlich nahe verwandt, morphologisch von ihr gar nicht zu unterscheiden sind. Sie tritt aber auch auf bei langwierigen Malaria- und Trypanosomeninfektionen, deren Erreger zu den Protozoen gehören, zu denen ein Teil der Forscher auch die Spirochaeten rechnet, dann aber auch bei einem großen Teil der Leprakranken, während doch die Leprabazillen unseres Wissens durchaus nichts mit Protozoen oder Spirochaeten zu tun haben, und endlich, wenn auch nur für kurze Zeit, bei manchen Scharlachfällen. Das alles stört die klinisch-diagnostische Verwertung der Wassermann-Probe, wenigstens in Deutschland, in Mittel- und Westeuropa so gut wie gar nicht, weil außer dem Scharlach die genannten Krankheiten hier so gut wie völlig fehlen. Deshalb kann man, vom empirisch-praktischen Standpunkt aus, die Wassermannsche Reaktion als eine, bei uns, für Syphilis spezifische und pathognomonische bezeichnen. Durchaus aber nicht vom theoretischen Standpunkt aus — denn die Komplementbindung wird ja beobachtet, einerseits mit Extrakten, die kein Spirochaetenantigen enthalten können, andererseits auch mit dem Serum von Individuen, die, niemals mit Syphilis infiziert, keine Antikörper gegen diese produziert haben; dagegen deuten die aufgeführten Beobachtungen darauf hin, daß es sich um eine Komplementabsorption infolge gegenseitiger Ausfällung von Kolloidkörpern handelt. Der eine der wirksamen Körper, der der sogenannten Antigenlösungen, hat lipoiden Charakter; der andere, der Antikörper im Serum, hat wie die früher behandelten Antikörper den Charakter eines Globulins oder ist an ein solches gebunden. Nach den Untersuchungen von U. Friedemann kann man mit Globulinlösungen auch aus normalem, menschlichem und tierischem Serum und den lipoiden „Antigenlösungen" jederzeit die für die Wassermannsche Reaktion charakteristische Komplementabsorption erhalten; daß sie mit dem frischen Serum gesunder Menschen nicht eintritt, scheint nach diesen Beobachtungen auf der Anwesenheit gelösten Serumalbumins zu beruhen, das die kolloidale Reaktion zwischen Globulin und „Antigen" verhindert. Die Veränderung im Blute der Syphiliskranken und der an den anderen obengenannten Krankheiten Leidenden würde also in einer Veränderung im Zustand oder der Quantität der Eiweißsubstanzen beruhen, in einer Vermehrung der Globuline oder Verminderung der Albumine oder einer Zustandsänderung dieser Körper, wobei

erstere leichter durch andere Kolloide ausgeflockt werden als in der Norm.

Andere Forscher sind geneigt, die reagierenden Komponenten der Wassermann-Probe doch als echtes Antigen und Antikörper anzusehen — aber freilich nicht als spezifisches Syphilisantigen und den dazu gehörigen Antikörper, sondern sie machen die Annahme, daß infolge der syphilitischen und anderer chronischer infektiöser Erkrankungen lipoide Zellzerfallsprodukte in den Kreislauf gelangen, hier als Antigen wirken und spezifische Antikörperbildung hervorrufen. Damit wäre erklärt, daß weder die Antigene noch die Antikörper im üblichen Sinne spezifisch zu sein brauchen, während doch die ganze Erscheinung im Rahmen der bekannten Immunreaktionen verbleiben kann. Eine wirkliche Erklärung ist aber mit dieser Einordnung durchaus nicht gegeben. Zu einer solchen kann eher die folgende Betrachtungsweise hinleiten. Es ist uns als Eigenschaft des Komplements bekannt, daß es durch gewisse Körper mit sehr großer Oberfläche, vermutlich infolge Adsorption, unwirksam gemacht wird; nehmen wir an, daß bei der Entstehung eines Kolloidgels aus der Wechselwirkung zweier kolloidaler Sole oder einer feinen Suspension und eines Sols aufeinander diese Adsorptionswirkung besonders stark sei, so wäre damit die starke Komplementbindung infolge spezifischer Antigen-Antikörperreaktionen erklärt; es wäre aber auch verständlich, daß eine scharfe Grenze zwischen der unspezifischen Komplementadsorption, bei der ziemlich große Mengen des Adsorbens erforderlich sind, und der spezifischen, bei der minimale, sonst gar nicht nachzuweisende genügen können, nicht zu bestehen braucht und gewisse unspezifische Kolloidfällungen ebenfalls eine starke Komplementadsorptionswirkung besitzen — als solche wäre dann die Wassermann-Reaktion einzureihen.

Wassermann selbst hat als erster die Vermutung ausgesprochen, daß die Komplementbindung des Syphilitikerserums mit den Extrakten eine doppelte Ursache haben könne — nämlich die Anwesenheit eines echten Antikörpers, der mit eiweißartigem Antigen aus Spirochaeten reagiere und einer zweiten Substanz, die mit den unspezifischen lipoiden Extraktbestandteilen sich verbindend Komplement absorbiere. Diese Anschauung kann bis jetzt weder bewiesen noch widerlegt werden, weil wir nicht in der Lage sind, uns reines, lipoidfreies Eiweiß der Spirochaete pallida

zu verschaffen. Immerhin hat sie nach Analogie einige Wahrscheinlichkeit für sich: oben haben wir bei den Echinokokkuskranken die Unterschiede des streng spezifischen wässerigen und der alkoholischen, nicht spezifisch wirkenden Extrakte kennen gelernt. Bei der Lepra scheint es ähnlich zu liegen, wenn auch nicht alle Autoren die folgenden Befunde bestätigen konnten: während nur bei einem Teil der Kranken das Serum mit den bei Syphilitikern wirksamen Extrakten aus luetischen oder normalen Organen Komplementbindung gibt, sollen bei Verwendung von Extrakten aus Lepraknoten oder fast reinen Leprabazillen alle an tuberöser Lepra Erkrankte und verhältnismäßig viele der an anästhetischer Lepra Leidenden positive Bindungsreaktion zeigen; gegenüber dem Serum Syphilitischer dagegen sind diese für Lepra spezifischen Extrakte jedenfalls nicht wirksamer als die aus normalen Organen. Am interessantesten sind Beobachtungen an Kaninchen, die mit Trypanosomen infiziert waren, die freilich auch noch vielfältiger Bestätigung bedürfen, ehe weittragende Schlüsse auf sie gebaut werden dürfen. Diese Kaninchen erkranken nach der Infektion mit gewissen Trypanosomen, die Krankheit geht aber spontan in Heilung aus und läßt eine Immunität gegen erneute Infektion zurück.

Bei solchen Tieren wurde die Komplementbindungsreaktion mit zweierlei „Antigenen" angestellt: erstens mit den bei Syphilis verwendeten Extrakten, zweitens mit Aufschwemmungen der infizierenden Trypanosomen. Letztere waren aus dem Blut schwer erkrankter Ratten durch wiederholtes Zentrifugieren, Abhebern und Waschen in Kochsalzlösung rein gewonnen. Die Komplementbindungsreaktion gegenüber diesen beiden „Antigenen" zeigte nun durchaus nicht gleichartigen Verlauf. Zuerst trat sie auf gegenüber den nicht spezifischen Extrakten, erst später gegenüber den Erregern selbst. Mit der Besserung im Befinden der Tiere nahm sie gegenüber den Extrakten wieder ab, blieb aber gegenüber den Trypanosomen selbst unverändert bestehen; so fiel die Reaktion am Beginn nur mit den Extrakten, zuletzt nur mit dem echten Antigen positiv aus und es scheint so, als ob das erstere ein Zeichen der bestehenden Erkrankung, das letztere eines der Immunität wäre, die beide auch nebeneinander bestehen können.

Es ist möglich, daß bei der Lues ähnliches vorliegt; in diesem Fall würde die diagnostische und damit die prognostische und

therapeutische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion noch viel größer werden, wenn wir es lernten, die echt spezifische und die unspezifische Komplementbindung zu unterscheiden. Daß das auf geradem Wege noch nicht möglich ist wegen des Mangels eines reinen echten Antigens, haben wir schon gesagt. Man hat nun versucht, auf anderem Wege eine Unterscheidung zu gewinnen durch die Art der Wirkung auf das Komplement. Dabei wurde gefunden, daß bei der Komplementbindung infolge Zusammenwirkens eines spezifischen Antigens und Antikörpers im wesentlichen das Mittelstück, der Globulinteil, gebunden wird, das Endstück aber frei und durch persensibilisierte Blutkörperchen nachweisbar bleibt. Bei der Adsorption des Komplements an einfache, fertige Suspensionen oder Emulsionen, wie z. B. Kaolin oder Hefe, aber werden beide Teile des Komplements gleichmäßig gebunden. Die Wassermannsche Reaktion (mit wässerigem Extrakt aus luetischer Leber) soll sich dabei wie eine spezifische Reaktion verhalten. Immerhin sind es auch hier nur quantitative Unterschiede, die sich feststellen ließen, und derartige Versuche sind, wie wir im vorigen Abschnitt sahen, so außerordentlich schwierig, daß wir heute noch die Unterscheidung „spezifischer" und „unspezifischer" Komplementbindung als eine durchaus offene Frage betrachten müssen.

Aus demselben Grunde ist auch die Komplementbindungsreaktion nicht imstande, das Vorhandensein von echten Antikörpern oder die Eigenschaft einer Substanz als Antigen sicher zu erweisen, wenn alle andersartigen Immunitätsreaktionen versagen. In solchen Fällen können wir einen Bordetschen Antikörper vermuten, aber es wird kaum möglich sein, alle die anderen Umstände einzeln auszuschließen, unter denen eine nicht spezifische, aber doch zur Komplementabsorption führende Kolloidreaktion eintritt.

XII. Zytotoxine im allgemeinen; toxische Wirkung von Immunseren und normalem Blut. Peptolytische Immunstoffe und Schutzfermente.

Die Bakteriolysine und die Hämolysine, die wir so ausführlich behandelt haben, sind Antikörper gegen bestimmte Arten lebender Zellen; werden solche spezifische Antikörper gegen alle fremdartigen Zellarten gebildet, die man in den Warmblüterorganismus einführt? Die Versuche, die man darüber angestellt hat, bestätigen diese Annahme, aber haben nicht viel Genaueres zutage gefördert, weil die Wirkung der so gewonnenen Antisera auf die betreffenden Zellen nur schwer festzustellen ist. Am leichtesten gelingt dies bei solchen Zellen, die im mikroskopischen Präparat überlebend eine Eigenbewegung zeigen, z. B. dem Flimmerepithel und den Spermatozoen. Hier kann man die Antiwirkung der spezifischen Sera an der sofortigen Lähmung der Bewegungen, auch bei Zufügen geringer Mengen der Antisera, erkennen. Eine sichtbare Auflösung oder weitere Zersetzung der betreffenden Zellen, wie bei den roten Blutkörperchen, tritt im Reagenzglase nicht ein.

Daher eignen sich diese zu den Antikörpern gehörenden *Zytotoxine* nicht besonders zu genauen Untersuchungen über die Art ihrer Wirksamkeit. Es scheint, daß sie alle eine ganz analoge komplexe Zusammensetzung wie die Hämolysine haben, der spezifische Antikörper also nur im Verein mit Komplement die Zellen schädigt. Ihre Spezifität ist in bezug auf die Tierart, von der die betreffenden Zellen stammen, ebenfalls recht groß, nicht so vollkommen, aber immerhin doch nachweisbar vorhanden in bezug auf die Besonderheit des Gewebes oder der Zellen, mit denen man immunisiert hat.

Ein besonderes Interesse beanspruchen wegen der Folgerungen, die sich für die allgemeine Pathogenese daraus ziehen lassen, die Iso- und Autozytotoxine, also gegen bestimmte Zellen gerichtete Antikörper, die sich bei Tieren derselben Art und Rasse oder sogar bei demselben Individuum hervorrufen und erzeugen lassen. Es ist z. B. gelungen, Isospermatoxin herzustellen, indem man Sperma Tieren derselben Art in die Blutbahn injiziert hat. Männliche und weibliche Individuen verhalten sich dabei nicht wesentlich verschieden. Außerdem hat man bei menschlichen Krank-

heiten zu wiederholten Malen Isohämolysin und Isohämagglutinin gefunden; letzteres kommt ja aber, wie schon ausgeführt wurde, auch bei gesunden Individuen vor, so daß man bei der Beurteilung solcher Befunde sehr vorsichtig sein muß. Es gelingt nicht leicht, durch das Einspritzen von Organbrei bei Tieren derselben Art und Rasse Isozytotoxin künstlich herzustellen, doch will man solches im Gefolge von künstlich herbeigeführten Krankheiten beobachtet haben. Wenn man z. B. bei Hunden durch Darreichung geringer Mengen von Sublimat eine Nierendegeneration herbeiführt, so nimmt das Serum dieser Hunde die Eigenschaft an, auch bei anderen Hunden, die man damit einspritzt, eine Erkrankung des Nierenparenchyms zu bewirken. Man kann sich den Vorgang so erklären, daß die durch die geringsten Mengen des Sublimats geschädigten und abgetöteten Epithelien der Harnkanälchen, wenn sie dann als tote Körper von den Säften aufgelöst und abgebaut werden, zur Bildung spezifischer Antikörper führen, die nun auch normale Nierenzellen der gleichen Art wesentlich zu schädigen und zum Absterben zu bringen vermögen. Wenn diese Anschauung berechtigt ist, so wäre ein sehr wichtiger circulus vitiosus aufgedeckt und die Entstehung chronischer Nierenkrankheiten als Folge akuter Schädigungen erklärt.

Man hat außerdem Versuche gemacht, durch die Einspritzung anderer Tierarten mit Organsubstanz spezifische Sera zu gewinnen, die es ermöglichen sollen, ein Organ, dessen Funktion man aus besonderen Gründen im Tierexperiment oder zu Heilzwecken bei Menschen ausschalten will, zu schädigen. Man hat z. B. Kaninchen mit Katzenleber immunisiert und dann nach Einspritzung dieses „hepatotoxischen Serums" bei Katzen chronische Leberdegenerationen beobachtet. Eine praktische Bedeutung haben diese Versuche aber noch nicht erlangt, wohl wesentlich deshalb, weil dabei die Bildung artspezifischer Präzipitine und Zytotoxine fast immer der Bildung der gegen die einzelnen Organe gerichteten Antikörper weit voransteht, auch wenn man durch sorgfältiges Auswaschen sich bemüht hat, keinerlei Blutbestandteile mit dem Organbrei zu verimpfen. Der Grund liegt wohl darin, daß den verschiedenartigen Zellen eines Organismus immer ein Teil der Rezeptoren gemeinsam ist.

Es kann daher nicht überraschen, daß solche Antisera, wenn sie einem Individuum der Tierart, gegen deren Zellen sie gerichtet

sind, in den Kreislauf eingespritzt werden, wie starke akute Gifte wirken. Es stellen sich sofort Störungen der Atmung und des Kreislaufes ein, die wir später noch im einzelnen besprechen werden, die aber auch bei den gleichen giftigen Seren je nach der Tierart, die man zum Vergiftungsversuch wählt, nach der Dosis und der Art der Einführung wechseln. Gleichartige Erscheinungen stellen sich aber auch in vielen Fällen ein, wenn normales Blut einer Tierart in eine andere transfundiert wird, nur daß dabei im allgemeinen größere Blutmengen erforderlich sind; die Giftigkeit einer Blutart für eine andere Spezies ist für die erste solche Einimpfung in gewissem Maße konstant; wenn aber die Impfungen wiederholt werden, um ein wirksames Immunserum zu erlangen, so stellt sich häufig eine Überempfindlichkeit ein: auch wenn die Impfungen nicht direkt in den Kreislauf erfolgen, so zeigen die späteren deutliche Giftwirkungen, die nach den ersten Impfungen fehlten; sehr oft entwickelt sich allmählich eine Kachexie, an der die Versuchstiere eingehen, ohne daß man den gewünschten Gehalt an Antikörpern, z. B. Präzipitinen oder Hämolysinen, erreichen kann, oder es entwickeln sich, besonders bei subkutanen Impfungen am Kaninchen, an den späteren Impfstellen heftige Entzündungen und Nekrosen, die durch die Impfung selbst, nicht durch begleitende Infektionen bedingt sind.

Diese Erfahrungen erscheinen nach dem Früheren zunächst leicht verständlich: wir wissen, daß die Auflösung von roten Blutkörperchen oder die Bildung von Blutgerinnseln innerhalb der Gefäße zu weiteren Zersetzungen des Blutes (auf deren Zustandekommen wir hier nicht weiter eingehen wollen) Anlaß geben; wenn nun also nach solchen Impfungen im Kreislauf Hämolysin oder Präzipitin mit seinem Antigen zusammentrifft, so werden Vergiftungserscheinungen, bei denen teils Gefäßthrombosen, teils Verlust der Gerinnungsfähigkeit des Blutes beobachtet wird, uns nicht überraschen. Dabei sind die Bedingungen zur Störung ebenso gegeben, wenn die fertigen Antikörper in den Kreislauf des Tieres gelangen, gegen dessen Substanzen sie gerichtet sind, wie wenn die Antigene in beträchtlicher Menge in den Kreislauf eines immunisierten Tieres kommen; und auch die giftige Wirkung der ersten Impfung mit Blut oder Serum reiht sich hier ein, sobald wir annehmen, daß dabei normal vorhandene hämolytische Ambozeptoren, Hämagglutinine oder Serumpräzipitine zur Wirkung gelangen. Und

in der Tat zeigen sich die giftig wirkenden Normalsera im Reagenzglasversuch hämolytisch oder agglutinatorisch wirksam gegen die Erythrozyten der empfindlichen Tierarten.

Die Steigerung der Empfindlichkeit bei der wiederholten Impfung mit einem geformten Antigen, einem Bakterium oder irgend einer Zellart hat man dann in Analogie zu der Lösung des giftig wirkenden Hämoglobins bei der Hämolyse, in der Mobilisierung vorgebildeter Gifte durch die Zytolyse gesucht. Insbesondere die *Endotoxine* der Bakterien bekommen in diesem Zusammenhang eine große Bedeutung, da die normale oder spezifische Bakteriolyse ganz besonders geeignet erscheint, sie in wirksamer Form in Freiheit zu setzen und in den Kreislauf der infizierten Tiere zu bringen, wogegen ihre Darstellung aus den Bakterienkulturen in vitro nur als eine unbeholfene Nachahmung dieses Vorganges erscheint, bei der die wirksame Substanz zum Teil wieder zersetzt wird, ehe sie im Versuch erprobt werden kann. Die Pfeifferschen Versuche mit der Einimpfung lebender und toter Choleravibrionen in die Bauchhöhle normaler oder immuner Meerschweinchen dienten hier als Vorbild, weil sich aus ihnen ersehen ließ, daß der Tod der Tiere herbeigeführt wurde durch die raschere oder langsamere Auflösung einer gewissen Vibrionenmenge und so unter Umständen die vorausgehende Immunisierung oder das Zufügen aktiven Immunserums die Krankheitszeichen bei gleichartiger Infektion verstärken und den Tod beschleunigen kann und der ganze Vorgang sich nicht eigentlich als eine Infektion, sondern als eine Vergiftung darstellt. Weichardt übertrug diese Vorstellung der Endotoxine auch auf Körperzellen und stellte schon 1902 Versuche an, in vitro durch Einwirkung von zytolytischem Immunserum (von Kaninchen, die mit menschlicher Plazenta vorbehandelt waren) auf zerriebene Plazenta aus den Epithelien der Synzytialzotten *Endozytotoxine* darzustellen; er erhielt Lösungen, die sich, wenn auch nicht konstant, als giftig erwiesen und die seinen Versuchen zugrunde liegende Annahme einigermaßen stützen, daß die Eklampsie der Schwangeren auf die Wirkung derartig entstandener und frei gemachter Gifte zurückzuführen sei. Wolff-Eisner verallgemeinerte diese Erfahrungen zu dem Satz, daß aus allen körperfremden Zellen und genuinen Eiweißstoffen durch zytolytische Immunstoffe vorgebildete Gifte freigemacht würden und suchte in diesem Sinne nicht nur die

Erscheinungen der Infektionskrankheiten, sondern auch andere Erkrankungen zu erklären.

Tatsächlich ist es im Verfolg ähnlicher Ideen neuerdings Abderhalden und seinen Mitarbeitern zu zeigen gelungen, daß die Einführung sehr verschiedener blutfremder, d. h. normalerweise nicht im Blute enthaltener organischer Substanzen das Auftreten sonst im Blute fehlender thermolabiler Fermente herbeiführt, die diese Stoffe zu zerlegen, zu verdauen vermögen. Die Stoffe, mit denen dies festgestellt wurde, sind einmal Eiweißkörper und ihre Abbaustufen bis zu einfachen Peptonen herab, andererseits Zuckerarten (Disaccharide, insbesondere Rohrzucker, und Polysaccharide), Nucleoproteïde und auch Neutralfette, obgleich letztere nicht als eigentlich *blutfremd* bezeichnet werden können, weil sie sich nach jeder Fettmahlzeit im Kreislauf befinden. Abderhalden bedient sich zweier Methoden, die beide in der Ausführung recht heikel sind: erstlich der Zusatz der zu zerlegenden Substanzen zu dem klaren Blutserum und der Nachweis ihres Abbaues durch Änderungen im optischen Drehungsvermögen (optische Methode) und zweitens der chemische Nachweis dialysabler Substanzen, die in Kontrollproben ohne die zugesetzte Substanz oder ohne die nachzuweisenden Fermente fehlen. Die Schwierigkeit der Versuche beruht hauptsächlich darin, daß derartige Fermente sich aus allen Zellen und insbesondere auch aus den Blutkörperchen gewinnen lassen und nur ihr Auftreten im klarsten Serum oder Plasma eine Abweichung von der Norm bedeutet. Abderhalden nennt sie *Schutzfermente* des Blutes, weil er sich vorstellt, daß die Verdauung bei den Metazoen die Aufgabe habe, alle Nahrungsstoffe, insbesondere die Eiweißkörper und die Kohlehydrate, so weit in ihre Bausteine zu zerlegen, daß in das Blut nur solche gewissermaßen indifferente Substanzen gelangen, aus denen die Zellen unmittelbar die ihnen eigentümlichen Protoplasmabestandteile wieder aufbauen könnten; jeder andersartige Stoff könne durch eine Gift- oder auch nur Reizwirkung auf bestimmte Zellen den geregelten Lebensablauf, der in der Koordination aller Zellwirkungen beruhe, stören. Auch aus den Organen des Körpers selbst, aus einzelnen tätigen Zellen oder besonders aus zerfallenden Zellen könnten solche hochmolekulare *blutfremde Stoffe* in den Kreislauf gelangen; hiergegen sieht er die Lymphwege mit ihren Zellen und Organen als das

Schutzmittel an, in denen solche Stoffe abgebaut würden, ehe sie in das Blut gelangen, soweit sie nicht als *Hormone* dort besondere Funktionen auszuüben hätten. Da aber diese Schutzmittel das Blut nicht vollkommen vor den blutfremden Stoffen bewahren könnten — wird doch der Schutz durch die Verdauungssäfte und Schleimhäute schon insuffizient bei jeder übermäßigen Aufnahme eines bestimmten löslichen Nahrungsstoffes, z. B. rohen Hühnereiweißes oder Rohrzuckers —, so bestehe die Einrichtung, daß auf den Eintritt solcher Stoffe in die Blutbahn der Körper mit der Abscheidung entsprechender Fermente ebendorthin reagiere, die nun dort, *parenteral*, noch ihre Zerlegung zu bluteigenen, indifferenten Nährstoffen herbeizuführen vermöchten. Dabei könnten dann freilich vorübergehend hochgiftige Zwischenstufen im Blute auftreten, die normalerweise durch die enterale Verdauung und durch die Zellen der Lymphwege diesem ferngehalten würden.

Diese Vorstellung von den Schutzfermenten hat viele Beziehungen zu jenen von den fermentartig wirkenden, zellösenden und Eiweißmoleküle abbauenden lytischen Immunstoffen Weichardts und Wolff-Eisners, aber die Beobachtungen Abderhaldens stellen sie doch außerhalb des eigentlichen Kreises der Immunsubstanzen. Erstlich nämlich werden diese Schutzfermente im Blute auch hervorgerufen durch zum Teil kristallinische Substanzen, die nicht Antigene für irgend welche andere spezifische Antikörper sind: Zuckerarten, Fette und einfache Peptone; zweitens treten sie viel rascher auf, als die eigentlichen Immunsubstanzen. Insbesondere Rohrzuckerinvertin läßt sich schon eine Viertelstunde nach intravenöser Einführung einer Zuckerlösung im Blute nachweisen; die eiweißspaltenden Fermente werden freilich nicht so prompt auf den Reiz hin abgeschieden, sollen aber doch schon am zweiten Tage nach der Impfung nachweisbar sein, während die eigentlichen Immunkörper kaum vor dem vierten Tage nach der Impfung in deutlicher Menge gefunden werden und, wie wir sahen, meist erst um den zehnten Tag am reichlichsten auftreten. Und drittens sind die Schutzfermente nicht spezifisch im Sinne der Immunitätslehre: freilich reagiert der Organismus auf die parenterale (und übermäßige enterale) Zufuhr von Fett durch Auftreten von Lipase, von Kohlehydraten durch Auftreten von Invertin, von Eiweißsubstanzen durch Auftreten von tryptischem (peptolytischem) Ferment im Blute, ohne daß dieses jeweils auf die anderen Sub-

stanzen einwirkt; aber innerhalb dieser Gruppen soll keine Spezifität bestehen, z. B. nach Zufuhr irgend eines Eiweißkörpers oder Peptons soll sich peptolytisches Ferment für alle anderen Proteïne nachweisen lassen, im schärfsten Gegensatz zu den Eiweißpräzipitinen und zu den spezifischen Eiweißantikörpern, die wir im nächsten Abschnitt kennen lernen werden.

Eine Ausnahme davon scheint freilich die von Abderhalden angegebene *Schwangerschaftsprobe* zu bedeuten, die auch in Beziehung zu dem angeführten Versuche Weichardts steht: sie beruht nämlich darauf, daß ein peptolytisches Ferment im Blute schwangerer Frauen und Tiere nachgewiesen wird mittels Zusatz eines aus Plazenta dargestellten spezifischen Peptons; sie soll nur, und dann ausnahmslos, während der Schwangerschaft und den ersten Tagen des Wochenbetts und bei Tieren, die nicht trächtig sind, nur dann auftreten, wenn sie mit arteigenen Plazentabestandteilen geimpft waren. Eine allgemeine Anerkennung dieser und ähnlicher Befunde steht noch aus, vielleicht, weil die Methodik der Versuche nach Abderhaldens eigenen Angaben recht schwierig ist.

Abderhalden selbst sieht in der Lehre von den Schutzfermenten ein Bindeglied zwischen der allgemeinen Physiologie und der speziellen Immunitätsforschung; also in ähnlicher Weise, wie wir das von Ehrlichs Seitenkettentheorie hervorgehoben haben. Man kann sich aber nicht verhehlen, daß diese beiden Vorstellungen sich, wenigstens streng genommen, eher ausschließen, als einander stützen.

XIII. Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, Allergie.

Wir haben im 12. Abschnitt einige Fälle betrachtet, in denen das Auftreten von Immunkörpern keinen Schutz, sondern eine erhöhte Empfindlichkeit, eine *Überempfindlichkeit* gegen die schädliche Wirkung körperfremder Zellen und Substanzen bewirkt. Und wir haben versucht, diese Fälle, die dem eigentlichen Begriff der Immunität kraß widersprechen, mit den Erfahrungen über das Wesen der Immunkörper, die wir in den früheren Abschnitten kennen gelernt hatten, in Einklang zu bringen. In Wirklichkeit sind aber solche Fälle, wie die Forschungen des letzten Jahrzehnts

gelehrt haben, keine seltene Ausnahme, sondern sehr zahlreich und häufig durchaus nicht unter die schon bekannten Begriffe zu subsummieren. Wir müssen sie deshalb als eine eigene Tatsachengruppe für sich betrachten.

Das Wort und der Begriff der *Überempfindlichkeit* tauchte schon gleichzeitig mit den grundlegenden Erkenntnissen der Immunitätsforschung auf. Wir haben im vierten Abschnitt bemerkt, daß es zunächst nicht gelang, die üblichen Versuchstiere mit kleinen Gaben Diphtherietoxin oder Tetanotoxin zu immunisieren, sondern daß man erst lernen mußte, mit abgeschwächten, chemisch veränderten Toxinen eine „Grundimmunität" herzustellen, wonach dann steigende Toxingaben vertragen und Antitoxin gebildet wurde. In Wirklichkeit gehen Tiere, denen in kurzen Zwischenräumen sehr kleine Gaben dieser unveränderten Toxine verimpft werden, je nach der Tierart regelmäßig, wie Meerschweinchen, oder doch öfters unter den Symptomen der betreffenden Toxinvergiftung ein, wenn die Gesamtsumme des eingeführten Toxins noch nicht einmal die einfach tödliche oder krankmachende Dosis erreicht hat. Es summiert sich also nicht nur die Wirkung der einzelnen Impfungen, sondern die früheren steigern die Wirkung der späteren beträchtlich, sie machen die Tiere *überempfindlich*. Noch auffallender sind Erfahrungen, die man bei länger dauernder Behandlung von Tieren, die Antitoxin liefern sollen, gemacht hat: wenn solche Tiere schon eine beträchtliche Immunität erreicht haben und sehr viel Antitoxin in ihrem Blute enthalten, dann wirken weiterere Einimpfungen relativ kleiner Toxingaben nicht nur weiter als kräftige Reize zur Toxinproduktion, was auch schon wunderlich ist, da man ihre sofortige Absättigung durch das kreisende Antitoxin erwarten sollte, sondern zuweilen schädigen und töten sie die Tiere, die vorher schon viel beträchtlichere Gaben vertragen haben; und das, obgleich auch die kranken und sterbenden Tiere noch genug Antitoxin in ihrem Blute enthalten, um bei der Absättigung in vitro oder bei passiver Immunisierung viele andere Tiere vor der Wirkung vielhundert-, ja tausendfach größerer Giftmengen völlig zu schützen, als denen sie selber erliegen.

Die Erfahrung hat in den Anstalten, die sich mit der Erzeugung antitoxischer Sera befassen, zu gewissen Regeln geführt, wie solche üblen Zwischenfälle zu vermeiden seien. Eine wirkliche

Erklärung für sie ist aber noch nicht gefunden worden und deshalb wollen wir die unzulänglichen Erklärungsversuche übergehen und nur hervorheben, daß diese *spezifische Überempfindlichkeit gegen Toxine* ein Zustand ist, der gleichzeitig mit der aktiven antitoxischen Immunität bestehen kann.

Auf ähnliche Erscheinungen hat dann Charles Richet sen. im Jahre 1902 die Aufmerksamkeit gelenkt. Er stellte aus verschiedenen Seetieren, Aktinien und einer Muschel, Mytilus, Toxalbumine, giftige Eiweißkörper dar, deren pharmakologische Wirkung er an Hunden studierte, sowohl durch Verfütterung wie durch Verimpfung. Wenn er nun Hunde, die eine nicht tödliche Vergiftung vor mehr als einer Woche überstanden hatten, zu einem zweiten Versuch verwendete, so sah er viel heftigere Erscheinungen, als vorher — solche Hunde konnten durch Giftdosen tödlich vergiftet werden, die bei noch nicht vorbehandelten Kontrolltieren ganz unwirksam blieben. Während die Vergiftung bei den frischen Tieren ein längeres Latenzstadium hatte und schleichend verlief, falls nicht sehr große Giftmengen gegeben waren, reagieren die vorbehandelten Hunde auch auf sehr kleine intravenöse Gaben mit sofortigem Erbrechen, Dyspnoe und lähmungsartiger Schwäche; wenn sie eingehen, finden sich starke Hyperämie des Verdauungstraktus und ausgedehnte Hämorrhagien auf seinen Schleimhäuten und den serösen Häuten. Richet bezeichnet deshalb diese Gifte, die er nicht völlig rein darstellen konnte, als Aktino- bzw. Mytilokongestin. Wenn die zweite Vergiftung nicht tödlich verläuft, so erholen sich die Hunde von ihr auffallend rasch im Vergleich zum schleichenden Verlauf einer ersten subletalen Vergiftung. Ähnliche Erfahrungen machte Richet auch mit Toxalbuminen anderer Herkunft, z. B. dem aus dem Milchsaft einer Euphorbiacee isolierten Crepitin.

Richet bezeichnete die Überempfindlichkeit, in die seine Versuchstiere durch die erste Impfung versetzt wurden, als einen *anaphylaktischen Zustand*, weil dabei, im Gegensatz zu den bekannten Immunitätsformen, die natürliche Widerstandskraft nicht vermehrt, sondern vermindert sei [1]); er war und ist noch geneigt,

[1]) Das nach den Sprachgesetzen falsch gebildete Wort soll den Gegensatz zu einem guten Schutz (φύλαξ, Wächter) bezeichnen; seinen Gegensatz, die eigentliche Immunität, bezeichnet Richet ebenso frei von strengen Sprachregeln als „prophylaktisch".

diesen anaphylaktischen Zustand als eine nur unter gewissen Fällen langdauernde Vorstufe der eigentlichen Immunität zu betrachten.

1903 veröffentlichte Arthus Beobachtungen, die wir schon im vorigen Abschnitt berührt haben, weil viele Experimentatoren Gelegenheit hatten, sie in ähnlicher Weise zu sehen, ohne aber die wesentlichen Schlüsse daraus zu ziehen. Arthus zeigte nämlich, daß eine Eiweißlösung, wie Pferdeserum, die sich zunächst, im Gegensatz zu Richets Substanzen, als völlig ungiftig für das Kaninchen erweist, bei wiederholter subkutaner Einimpfung in mehrtägigen Pausen giftig wird, so daß nach der dritten Impfung sich lokale Entzündungen, nach der siebenten sogar Hautgangrän und schwer vernarbende Geschwüre einstellen; diese Erscheinungen bezeichnete er als *lokale Anaphylaxie*. Wurde den mehrfach vorbehandelten Kaninchen Pferdeserum intravenös eingespritzt, was normale Tiere ohne jede Schädigung vertragen, so treten fast augenblicklich Dyspnoe, Kotentleerung und Krämpfe ein, die in wenigen Minuten zum Tode führen können; tritt dieser nicht ein, so erholen sich die Tiere rasch. Arthus bezeichnete diesen Symptomenkomplex als *allgemeine Anaphylaxie*, die er also im Gegensatz zu Richet mit einem an und für sich durchaus ungiftigen Eiweißkörper hervorgerufen hatte. Dieselben Versuche mit ähnlichem Erfolg stellte Arthus auch mit anderen Stoffen, z. B. Kuhmilch, und mit anderen Versuchstieren an. Impfte er ein mit Pferdeserum vorbehandeltes Tier mit Kuhmilch nach oder umgekehrt, so zeigte es keine anaphylaktischen Symptome — dieser Zustand war also spezifisch für die einzelnen Eiweißkörper.

In dem gleichen Jahre veröffentlichten die Wiener Kinderärzte v. Pirquet und Schick ihre Untersuchungen über die Serumkrankheit, die sie 1905 in einer großen Monographie zusammenfaßten. Mit *Serumkrankheit* bezeichnet man nämlich üble Zufälle und Krankheitserscheinungen, die nach der Anwendung, d. h. subkutanen oder neuerdings auch intramuskulären oder intravenösen Einspritzung eines Heilserums eintreten. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Pferdeserum, meist um antitoxisches Diphtherieheilserum, aber auch um Tetanoantitoxin, Antistreptokokkensera und so fort. Das Pferdeserum ist in der Regel für den Menschen ebenso ungiftig, wie für das Kaninchen; gleichwohl treten bei seiner Anwendung in großen

Dosen (wie sie besonders dann verimpft werden, wenn der Antitoxingehalt oder die sonstige Antikörperwirkung des Heil- oder Schutzserums relativ gering ist) oder bei wiederholter Anwendung, etwa in einem Fünftel aller Anwendungsfälle, charakteristische Krankheitserscheinungen auf. Zunächst aber erschien die Schwere und der Verlauf dieser Symptome so regellos und unabhängig von der Gesamtdosis und Anwendungsart des Serums, daß es ein großes Verdienst der beiden Autoren ist, auf Grund ihrer besonders großen Erfahrung und geschickter Experimente an sich selbst und an Versuchstieren Ordnung in die Beobachtungen gebracht zu haben. Auch die älteren, im Laufe des 19. Jahrhunderts gemachten Erfahrungen über die Transfusion von Blut einer anderen Spezies im Tierexperiment und zu Heilzwecken am Menschen konnten sie mit verwerten und aufklären. Von dem Gehalt an Antikörpern im Heilserum sind die Krankheitsfolgen ganz unabhängig; nur das Pferdeserum an sich ist die wirksame Substanz. v. Pirquet und Schick unterschieden nun zunächst die Wirkung einmaliger und wiederholter Impfungen.

Wird das Serum das erstemal verimpft, so wird es zunächst reaktionslos resorbiert; erst nach mehreren Tagen, frühestens am fünften (spätestens am zwölften) Tage und dann um so häufiger, je größer die gegebene Serummenge war, tritt die Serumkrankheit auf. Ihre Symptome sind ein scharlachähnlicher Ausschlag, Fieber, in den schwereren Fällen auch seröse und schmerzhafte Ergüsse in einzelne Gelenke, Ödeme und Eiweißausscheidung durch die Nieren. Ödeme und Ausschlag gehen zuweilen von der vorher ganz reaktionslosen Impfstelle aus. Diese Erscheinungen, die zuweilen recht bedrohlich sein können, klingen fast immer sehr rasch ab und gehen nach wenigen Tagen in völlige Genesung über.

Bei wiederholten Impfungen hängt alles von dem Zeitabstand der Impfungen voneinander ab; sind mehrere Impfungen in wenigen aufeinander folgenden Tagen erfolgt, so ist die Wirkung nicht anders, als wenn die Gesamtmenge des verwendeten Serums auf einmal gegeben wäre. Frühestens am siebenten Tage nach der ersten Impfung treten die genannten Symptome in geringerem oder stärkerem Maße auf. Ganz anders aber, wenn etwa eine Woche oder mehr (in der Regel mindestens zwölf Tage) zwischen der ersten und zweiten Serumimpfung verstrichen sind. Dann tritt in der Regel eine *sofortige Reaktion* ein, d. h. die Impfstelle

rötet sich stark, schwillt an, schmerzt, und es kann zur Blasenbildung auf ihr kommen; zuweilen treten gleichzeitig Beklemmung, Kopfschmerzen, Herzklopfen, asthmatische Anfälle ein, die das Bild sehr bedrohlich gestalten, und nach dem raschen Zurückgehen dieses *akuten Schocks* können sich die oben geschilderten Krankheitserscheinungen anschließen.

Wieder anders ist der Verlauf, wenn die zweite Impfung mit dem gleichen Tierserum erst mehrere Wochen oder Monate nach der ersten erfolgt: Dann wird sie zunächst reaktionslos vertragen, aber viel häufiger als nach der ersten Impfung, ja bis zum Ablauf eines Jahres fast immer, treten die Erscheinungen der Serumkrankheit auf, und zwar rascher als nach der Erstimpfung, schon am zweiten bis vierten Tage; besonders oft entzündet sich dabei auch noch nachträglich die Impfstelle. v. Pirquet und Schick nannten das die *beschleunigte Reaktion*. In einem gewissen Zeitraum, nämlich 14 Tage bis 3 Monate nach der Erstimpfung, kann die zweite Impfung eine sofortige oder eine beschleunigte Reaktion und nicht so selten beide nebeneinander bewirken: Die Impfstelle zeigt sogleich Entzündungserscheinungen, die am zweiten Tage schwinden, um dann am dritten oder vierten zugleich mit Allgemeinsymptomen wiederzukehren.

Die beiden Autoren zeigten nun, daß dieses eigentümliche Verhalten der Serumkrankheit parallel geht mit dem Vorhandensein von Immunkörpern: Das Auftreten der Krankheitszeichen nach einer ersten Impfung fällt zusammen mit dem Zeitpunkt, in dem Präzipitin für Pferdeserum sich zuerst nachweisen läßt; der Zeitraum, in dem sofortige Reaktionen eintreten, mit jenem, in welchem Antikörper, wenn auch nur in Spuren, nach einer Vorbehandlung nachweisbar sind; die beschleunigte Reaktion entspricht der rascheren Neubildung von Antikörpern (Agglutinin u. a.) in einem vor längerer Zeit vorbehandelten Tiere. Ja, sie konnten auch mittels der Präzipitinmethode demonstrieren, daß, nach einer sehr reichlichen ersten Zufuhr von Pferdeserum, zur Zeit des Ausbruches der Serumkrankheit im Blute des Patienten sowohl das Präzipitin wie das Präzipitinogen nebeneinander vorhanden sind. Sie sehen deshalb als die Bedingung dieser Krankheitssymptome das gleichzeitige Vorhandensein eines Antigens und seines Antikörpers im Körper an; ob das Präzipitin als solches der wirksame Antikörper ist oder wir noch einen besonderen, den *anaphylak-*

tischen Antikörper anzunehmen haben, das ist eine Frage, die sie nicht entschieden haben und die wir auch heute noch nicht bestimmt beantworten können.

v. Pirquet hat diese Erkenntnisse in weittragender Weise verallgemeinert. Er wies auf die Ähnlichkeit der Serumkrankheit mit vielen anderen Krankheitssymptomen hin, z. B. denen der akuten Exantheme, und auf die Analogie, die die beschleunigte Reaktion mit Erscheinungen bei einer Revaccination, also der zweiten Impfung mit lebenden, abgeschwächten Infektionserregern der Pocken, und mit denen bei vielen leicht verlaufenden Erkrankungen bei wiederholter Infektion zeigt. Er zeigte auch neue Wege, die erhöhte Empfindlichkeit gegen die Leibessubstanz eines Krankheitserregers, gegen den schon einmal Antikörper gebildet waren, zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, praktische Anwendungen, auf die wir noch zurückkommen werden.

In allen diesen Erscheinungen fand v. Pirquet das Gemeinsame, daß der Organismus auf die zweite Einführung einer körperfremden Substanz anders reagiert als auf die erste, daß also diese erste eine Nachwirkung hat, die den Körper in einem veränderten Zustand zurückläßt. Diesen veränderten Zustand bezeichnet er als *Allergie*[1]) und die veränderte Wirkung als *allergische Reaktion*. Die Allergie in diesem Sinne umfaßt daher sowohl die gesteigerte wie die verminderte Empfindlichkeit gegen den Reiz der Fremdstoffe, Immunität und Anaphylaxie sind zu ihr Unterbegriffe.

Es ist unzweifelhaft zweckmäßig, unter einem solchen neutralen allgemeinen Begriff die gesamten bisher besprochenen Erscheinungen zusammenzufassen, anstatt etwa durch allmähliche Erweiterung den Immunitätsbegriff auf solche Erscheinungen (der Überempfindlichkeit) auszudehnen, die zu seiner ursprünglichen Bedeutung, nämlich Unempfindlichkeit, in krassem Gegensatz stehen. Andererseits darf man nicht verkennen, daß die Definition, die v. Pirquet dem Begriff der Allergie gegeben hat, so weit ist, daß diese auch noch über die Gebiete der Immunität und Anaphylaxie hinausgreift: auch bei Reizen, die gar nicht chemisch sind, und bei vielen Stoffen, die durchaus nicht Antigene sind, finden wir Allergie in dem Sinne, daß entweder eine Gewöhnung oder seltener eine Überempfindlichkeit bei wiederholter Einwirkung

[1]) ἄλλος = anderer und ἔργον = Arbeit (Wirkung).

sich entwickelt, daß also der Organismus, bei wiederholter Applikation des Reizes verändert, allergisch reagiert. Es wäre deshalb verfehlt, die bisher entwickelten Vorstellungen und die entsprechenden Bezeichnungen fallen zu lassen, um nur noch von verschiedenen Formen der Allergie zu sprechen. Dieser Begriff, im weitesten Sinne genommen, entspricht ja einem physiologischen Gesetze, dessen Geltung für alle Reize, die Sinnesorgane treffen, längst allgemein anerkannt ist.

XIV. Anaphylaxie II.

Technik, Anwendung und Spezifität des anaphylaktischen Versuches.

Die Beobachtungen der Überempfindlichkeit, die wir bisher besprochen haben, wurden in der Hauptsache am Menschen, am Kaninchen oder an größeren Versuchstieren gemacht; erst 1904 wurde man inne, daß man für die Erscheinungen der Anaphylaxie am Meerschweinchen ein ganz besonders geeignetes Versuchstier besitzt, und von da ab wurden diese Untersuchungen an vielen Orten angestellt und nahmen für mehrere Jahre das Hauptinteresse der Experimentatoren im Immunitätsgebiet in Anspruch. Diese besondere Eignung der Meerschweinchen trat dadurch zutage, daß Theobald Smith fand, daß solche Tiere, die nach der Methode von Ehrlich zur Erprobung des Antitoxingehaltes von Heilserum benutzt waren, anaphylaktisch werden. Wie wir in einem späteren Abschnitt des genaueren sehen werden, besteht das Ehrlichsche Verfahren darin, eine bekannte, mehrhundertfach tödliche Menge Toxin mit abfallenden Mengen (bei einem gut antitoxischen Serum sehr wenig, 0,0002 bis 0,01 ccm) des zu prüfenden Serums zu versetzen und noch nicht ganz ausgewachsenen Meerschweinchen subkutan einzuimpfen; ein Teil der Tiere geht an einem Toxinüberschuß zugrunde, der andere, bei dem genügend viel Antitoxin eingeimpft war, überlebt. Werden nun solche Tiere nach 14 Tagen oder später wieder subkutan mit etwa 1 ccm Pferdeserum (das keinerlei Antikörper zu enthalten braucht) geimpft, so zeigen sie nach kurzer Zeit Krämpfe, Atemnot und ersticken. Bei der Sektion zeigt sich als charakteristischer Befund eine starke Blähung der Lungen, die auf einem Krampf der Bronchialmuskulatur und dadurch bewirktem, ventilartig die Exspiration verhinderndem

Verschluß der kleineren Bronchien beruht; das Blut ist flüssig und schwerer gerinnbar als normal, das Herz meist so wenig geschädigt, daß es noch lange nach dem Atemstillstand und Unterbrechung des kleinen Kreislaufes pulsiert. Blutungen auf den serösen Häuten und in Schleimhäuten werden desto häufiger beobachtet, je weniger akut der Tod eingetreten ist; zuweilen sind auch Lungenödem und Lungenblutungen neben der Lungenblähung vorhanden.

Dieses *Theobald Smithsche Phänomen* tritt nun immer auf, wenn ein Meerschweinchen im angegebenen Zeitabschnitt mit demselben Eiweißkörper zweimal behandelt wird und bei der zweiten Impfung das Eiweiß rasch genug in löslicher Form in den Kreislauf gelangt; daher am ausgesprochensten und regelmäßigsten dann, wenn die zweite Impfung intravenös (oder auch intrakardial) erfolgt, etwas seltener bei Einspritzung unter die Dura mater. Auf diesen Wegen können auch wesentlich geringere Serummengen als 1 ccm den plötzlichen Tod unter den genannten Symptomen herbeiführen; werden solche aber nur subkutan oder intraperitoneal eingeführt oder wenn die Überempfindlichkeit des Tieres nicht die allerstärkste ist, so zeigt sich der Anfall oder *anaphylaktische Schock* nur in einer Unruhe des Tieres, die sich in den schwereren Fällen zu deutlichen Atemstörungen und klonischen Krämpfen steigert, denen eine zuweilen bis zum Sopor gesteigerte Ermattung folgt; in den leichteren äußert sie sich nur durch ein häufiges Kratzen, das vermutlich auf einem Pruritus beruht, vermehrter Salivation mit Schluckbewegungen und vermehrter Defäkation. Damit einher gehen Störungen der Temperaturregulierung: ein schwererer, aber nicht sogleich tödlicher Schock ruft ein starkes Sinken der Körpertemperatur, um 5° und mehr innerhalb einiger Stunden, hervor; die leichtesten Grade des anaphylaktischen Schocks sind dagegen, wie Friedberger festgestellt hat, von einer Temperatursteigerung begleitet, die ganz einem kurzdauernden Fieberanfall entsprechen kann.

Das Meerschweinchen unterscheidet sich also von anderen Säugetieren, insbesondere den von Richet und Arthus verwendeten Hunden und Kaninchen, dadurch, daß es erstlich durch eine einzige Impfung mit einer sehr kleinen Menge eines genuinen Eiweißkörpers in den Zustand der Anaphylaxie versetzt werden kann und daß es zweitens in diesem Zustand auf die Einführung

relativ kleiner Mengen desselben Antigens außerordentlich heftig und charakteristisch reagiert. Es eignet sich deshalb ganz besonders zu solchen Versuchen; nach den ausgedehnten Erfahrungen Doerrs soll dabei die zweite, den Schock auslösende Impfung intravenös, in die freigelegte Jugularis erfolgen, weil man dadurch die ausgesprochensten und gleichmäßigsten Reaktionen erzielt; die erste Impfung, die man als die *sensibilisierende* oder *präparierende* bezeichnet, kann auf verschiedene Weise und mit sehr verschiedenen Mengen des Antigens erfolgen.

Es schien zuerst, als ob die gleichzeitige Einführung des Diphtherietoxins die spätere Überempfindlichkeit steigere; man lernte aber bald, daß man auch ohne dieses mit entsprechend kleinen Dosen Pferdeserum die Meerschweinchen stark sensibilisieren kann. Ob tatsächlich dem Toxin eine derartige Wirkung zukommt, ist noch nicht entschieden, man hat aber bei den Versuchen, deren Ergebnisse im folgenden berichtet werden, diese Komplikation der Bedingungen vermieden.

Bei der ersten, sensibilisierenden Impfung sind, wie wir schon sahen, außerordentlich kleine Antigenmengen wirksam: mit $^1/_{1000}$ bis $^1/_{10}$ ccm, je nach der Serumart, erhält man ganz gleichmäßig starke Sensibilisierungen, nach denen man am zehnten Tage leicht einen tödlichen Schock durch die Reïnjektion hervorrufen kann; es sind aber positive Ergebnisse auch schon durch die Einführung von nur $^1/_{10\,000}$, ja $^1/_{1\,000\,000}$ ccm artfremden Serums erzielt worden. Das entspricht, auf das Trockengewicht des darin enthaltenen, eigentlich wirksamen Globulins bezogen, $^1/_{2000}$ bis $^1/_{20\,000}$ mg; und zu fast gleichen Werten gelangte man bei der Ausprobung der minimalen sensibilisierenden Mengen von reinen kristallinischen Eiweißkörpern (kristallinischem Eieralbumin, Edestin und anderen); auch hier waren $^1/_{20\,000}$ bis $^1/_{2000}$ mg schon wirksam, 0,1 mg eine ganz zuverlässig stark wirkende Dose.

Die Verimpfung solcher Mengen sensibilisiert die Meerschweinchen nicht sofort: frühestens am fünften Tage ist eine zunächst geringe Empfindlichkeit gegenüber dem sonst ungiftigen Antigen bei intravenöser Wiederimpfung zu bemerken; diese steigert sich aber rasch und am zehnten Tage besteht dann die volle Überempfindlichkeit, um nun monatelang, ja jahrelang bestehen zu bleiben. Die Gesetze des natürlichen Ablaufes des anaphylaktischen Zustandes beim Meerschwein sind uns noch unbekannt.

Wenn sehr geringe, eben an der Grenze der Wirksamkeit stehende Antigenmengen verimpft werden, so tritt die Anaphylaxie langsamer ein: erst zwei oder drei Wochen nach der einmaligen Impfung ist dann die höchste Empfindlichkeit erreicht. Umgekehrt läßt sich durch Erhöhung der Impfdosis der *präanaphylaktische Zeitraum* nicht unter fünf Tage herabsetzen. Im Gegenteil, bei außerordentlich massigen Dosen (z. B. 10 ccm Serum intraperitoneal) verlängert er sich wieder, um dann freilich in eine sehr ausgesprochene und langdauernde Anaphylaxie überzugehen. Noch sicherer wird dieses Hinauszögern der Anaphylaxie erreicht durch wiederholte, rasch einander folgende Impfungen mit nicht zu kleinen Dosen: dann tritt die Überempfindlichkeit nie vor dem fünften Tage nach der letzten präparierenden Injektion ein. Dieser Umstand hat eine Zeitlang, als die Arthusschen Versuche von verschiedenen Forschern nachgeprüft wurden, es verkennen lassen, wie leicht gerade das Meerschweinchen anaphylaktisch reagiert.

Bei der Wiederimpfung rufen nur beträchtlich größere Antigenmengen deutliche Symptome hervor, als zur Sensibilisierung genügten: am wirksamsten ist die intravenöse Einspritzung, und so können die empfindlichsten Tiere, d. h. gut sensibilisierte Meerschweinchen von 200 bis 300 g Gewicht, mit $^1/_{100}$ bis $^1/_{10}$ ccm Serum sicher in wenigen Minuten getötet werden. Bei anderer, z. B. intraperitonealer, Applikation, sind wesentlich größere Mengen, mehrere Kubikzentimeter, Serum zum tödlichen Schock erforderlich. Andererseits werden leichte Symptome, wie wir sie oben geschildert haben, auch durch viel kleinere, die minimalen sensibilisierenden Dosen nicht viel übersteigende Mengen der Eiweißkörper hervorgerufen.

So ist die Anaphylaxie, abgesehen von der Wirkung der stärksten Toxine, die empfindlichste Probe im Gebiet der Immunität, die wir kennen: sie übertrifft bei weitem die Präzipitin- und auch noch die Komplementablenkungsmethode, wenn sie nämlich in der Form verwendet wird, daß die fraglichen minimalen Mengen einer Eiweißsubstanz zur Sensibilisierung von Meerschweinchen verwendet und nach mehreren Wochen die eigentliche Probe durch intravenöse Einspritzung größerer, an sich aber noch ganz ungiftiger Proben der gleichen Substanz vorgenommen wird. Sie tritt mit allen eigentlichen Eiweißkörpern, nämlich tierischen und pflanzlichen Zellen jeder Art, Extrakten aus Zellen und Organen

reinen, d. h. kristallinischen Eiweißkörpern und Nukleoproteïden und mit Substanzen ein, an denen auch nur Spuren solcher Eiweißkörper haften, z. B. Fermentlösungen, ungereinigte pflanzliche Fette und Öle. Ob auch gereinigte lipoidlösliche Substanzen Anaphylaxie erzeugen, darüber ist viel diskutiert, doch noch kein einwandfreier Beweis dafür erbracht worden. Auch mit einigen Albumosen kann man Tiere sowohl sensibilisieren, wie den anaphylaktischen Schock auslösen, doch nicht mit allen, und mit rein dargestellten einfacheren Abbauprodukten der Eiweißkörper gelingt dies nicht mehr.

Dagegen vernichten andere Alterationen der genuinen Eiweißkörper, wie Kochen, Aussalzen, Jodieren, Diazotieren oder Nitrieren diese Eigenschaften nur selten völlig, wenn auch die zur Reaktion ausreichenden Mengen danach immer größer sind als bei der Muttersubstanz. So kommt es, daß für solche Fälle, in denen rein technisch der Nachweis durch Präzipitation oder Komplementbindung oft nicht möglich ist, z. B. zum Nachweis gekochten Pferdefleisches in Würsten, der *anaphylaktische Versuch* das einzige und auch in anderen Fällen das empfindlichste und auch zuverlässigste Reagens darstellt. Freilich erfordert er, wie jeder Tierversuch, Übung und Erfahrung bei der Ausführung; andere praktische Übelstände sind die Notwendigkeit eines großen Tiermaterials für Parallelversuche und Kontrollen und besonders die lange Dauer, weil die zweite, entscheidende Impfung erst nach Wochen vorgenommen werden kann.

Nach der Präparierung der Versuchstiere mit solchem veränderten Eiweiß kann der Schock ebensogut oder sogar besser durch eine zweite Impfung mit der Muttersubstanz hervorgerufen werden: das deutet darauf hin, daß das Wirksame bei der Erstimpfung Reste gar nicht oder wenig veränderten Eiweißes sind. In manchen Fällen liegt es so, daß man mit dem denaturierten Präparat wohl Tiere sensibilisieren, aber auch mit den größten anwendbaren Dosen keinen charakteristischen anaphylaktischen Schock auslösen kann. Man hat solche Befunde dahin gedeutet, daß in solchen Fällen die sensibilisierende und die schockauslösende Substanz nicht identisch seien, also ein Widerspruch gegen die Grundsätze der Seitenkettentheorie bestehe. Insbesondere Doerr hat aber gezeigt, daß es sich hier immer nur um quantitative, nicht um qualitative Unterschiede handelt. Entsprechend wie

beim frischen Serum oder kristallisierten Eiweiß die schockauslösenden Dosen ein Vielfaches der eben noch präparierenden darstellen, so sind bei der Erstimpfung noch Spuren des nicht gänzlich denaturierten Eiweißes wirksam, die bei der Wiederimpfung nicht in genügender Konzentration und nicht plötzlich genug in den Kreislauf zu bringen sind, um die anaphylaktische Reaktion auszulösen.

Die Spezifität der anaphylaktischen Reaktion ist mindestens so groß wie bei den anderen Immunreaktionen. So zeigt sich bei der Vorbehandlung mit Blutserum in ausgesprochenster Weise die Artspezifität: nur gegen das Serum der gleichen Tierart werden die Meerschweinchen hochempfindlich; aber mit etwas größeren Dosen des Serums einer verwandten Tierart läßt sich ebenfalls der Schock auslösen, und bei sehr nahe verwandten Arten kann die Unterscheidung nicht mehr gelingen. Andererseits kann man bei dem mit Serum sensibilisierten Tier auch mit Organeiweiß derselben Art den Schock auslösen, aber in der Regel nur mit relativ größeren Dosen. Eine Organspezifität der Eiweißsubstanzen ist durch den anaphylaktischen Versuch am allerbesten nachzuweisen: mit Organbrei vorbehandelte Meerschweinchen reagieren auf die Nachimpfung mit dem gleichen Organ einer anderen Spezies stärker als serumvorbehandelte auf das Serum dieser anderen Art. Eine reine organspezifische Sensibilisierung ist freilich kaum zu erreichen: erstlich wohl, weil auch die geringsten Serumspuren, die aus den zu verimpfenden Organen schwer auszuwaschen sind, schon zur Sensibilisierung genügen, zweitens vermutlich, weil im Protoplasma verschiedener Organzellen und in den Eiweißstoffen der Blutflüssigkeit neben verschiedenen auch gleiche haptogene Strukturen vorkommen. Nur das Eiweiß der Kristallinse zeigt sich, wie im Präzipitinversuch, völlig verschieden vom Serumeiweiß. Doch kann man quantitativ verschiedene Reaktionen gegen Hämoglobin und Serumeiweiß und gegen das möglichst reine Eiweiß bestimmter Organe erhalten. Dagegen lassen sich solche Unterschiede an verschiedenen Eiweißfraktionen der gleichen Herkunft nicht nachweisen, sondern nur in dem Sinne, daß einige das *Anaphylaktogen* in größerer Konzentration oder wirksamerer Form zu enthalten scheinen als die anderen.

Die Organspezifität tritt auch dadurch zutage, daß es gelingt, Tiere gegen arteigene, ja körpereigene Organsubstanz anaphylak-

tisch zu machen, und zwar häufiger und leichter, als sich Isopräzipitine oder komplementbindende Isoantikörper nachweisen lassen. Ja, man konnte durch Zertrümmerung der einen Niere Meerschweinchen stark anaphylaktisch gegen arteigene Nierenemulsion, durch intraokulare Diszission der Linsenkapsel empfindlich gegen arteigene Linsensubstanz machen. Dabei zeigen sich interessante, entwickelungsgeschichtlich leicht verständliche Beziehungen der Organe: so sensibilisiert die Einimpfung von Brei der arteigenen Hoden oder Nebennieren das Meerschwein auch für die Wiederimpfung mit Nierensubstanz.

Andererseits zeigen die verschiedenen verhornten Ektodermalgebilde verschiedener Tierarten, wie Horn, Hufe, Haare, die man durch Auflösen mittels Antiformin zu Impfstoffen verarbeiten kann, sowohl untereinander als auch jedes mit dem Serum seiner Tierart im Anaphylaxieversuch Verwandtschaft: sie besitzen also sowohl *Art-* wie *Zustandsspezifität.*

XV. Anaphylaxie III.

Passive Anaphylaxie, Antianaphylaxie; theoretische Deutung der Anaphylaxie (Anaphylatoxin).

Wir haben die Wahrscheinlichkeits- und Analogiegründe angeführt, die v. Pirquet und Schick dafür geltend machten, daß die Erscheinungen der Anaphylaxie durch das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper im Organismus bedingt seien. Ist aber die Existenz solcher anaphylaktischer Antikörper im Serum wirklich erwiesen? Wenn sie existieren, so muß es gelingen, mit ihrer Hilfe, durch Übertragung des Serums eines anaphylaktisch gemachten Tieres, ein anderes Tier passiv überempfindlich zu machen, ebenso wie man es durch Antitoxinimpfung passiv immunisieren kann. Dieser Versuch ist 1907 zuerst Nicolle gelungen, der die lokale anaphylaktische Reaktion von Arthus an Kaninchen bei der ersten Impfung mit artfremdem Eiweiß erhielt, nachdem er ihnen am Tage vorher Serum vorbehandelter Kaninchen eingespritzt hatte. Im gleichen Jahre erzeugten sowohl Otto wie U. Friedemann die allgemeine Anaphylaxie beim Meerschweinchen in analoger Weise, und ersterer besonders zeigte,

daß dies nicht nur mit artgleichem, sondern auch mit artfremdem Serum gelingt. Seither ist auch dieses Gebiet durch viele Autoren ausgebaut worden.

Am besten eignet sich zum Nachweis der *passiven Anaphylaxie* wieder das Meerschweinchen, augenscheinlich, weil es am heftigsten auf die den anaphylaktischen Schock auslösende Schädlichkeit reagiert. Dagegen ist es nicht so besonders geeignet, als Produzent des anaphylaktischen Immunkörpers zu dienen; das viel weniger empfindliche Kaninchen produziert bei wiederholter Impfung diesen viel reichlicher, so daß man dann durch kleine Serummengen, 1 ccm und weniger, die Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt werden, diese so hoch empfindlich machen kann, wie bei aktiver Sensibilisierung, so daß schon wenige Zentigramme, ja Milligramme des Antigens, intravenös gegeben, ihren Tod im anaphylaktischen Anfall bewirken; andererseits kann man auch mit wesentlich geringeren Mengen des Antiserums vom Kaninchen die Meerschweinchen präparieren, muß dann aber, um einen tödlichen Schock hervorzurufen, relativ große Antigengaben einspritzen.

Diese passive Anaphylaxie hat aber eine überraschende Eigentümlichkeit; sie tritt nicht sofort nach Einführung des Immunserums auf, auch nicht, wenn diese intravenös erfolgt und es von der gleichen Tierart stammt; eine gleichzeitige Einspritzung des Immunserums und des Antigens an zwei verschiedenen Stellen oder auch sogleich, nachdem man sie gemischt hat, hat gar keine bemerkenswerten Folgen. Das Immunserum muß mindestens 24 Stunden vor der Antigenimpfung dem Organismus einverleibt sein, damit dieser auf sie reagiert. Es muß also wohl im Organismus des passiv zu sensibilisierenden Tieres erst irgend eine Reaktion zwischen dem fremden Antikörper und körpereigenen Bestandteilen eingetreten sein, damit sich das Tier wie ein aktiv sensibilisiertes verhält; worauf das beruht, darüber können wir bisher nichts als Vermutungen äußern.

Man hat die Beziehungen des *anaphylaktischen Immunkörpers* zu anderen Antikörpern durch Vergleiche festzustellen versucht; beim Kaninchen geht die Möglichkeit, mit dem Serum andere Tiere anaphylaktisch zu machen, in der Regel Hand in Hand mit der Präzipitinwirkung; beim Meerschwein, bei dem Präzipitine schwer zu erhalten sind, ist das aber durchaus nicht der Fall; und auch der Versuch, in solchen Seren, die Meerschweinchen passiv

zu sensibilisieren vermögen, Antikörper mittels der Komplementbindung nachzuweisen, mißlingt häufig. Wir werden deshalb auch den anaphylaktischen Antikörper als eine besondere Art betrachten müssen, dessen Identität mit anderen mindestens bisher noch nicht bewiesen ist.

Eine Eigenart des anaphylaktischen Schocks ist die rasche Wiedererholung der Tiere, falls sie nicht dem Anfall erliegen. Versucht man bei einem solchen Tiere einen neuen Anfall durch eine Impfung mit der gleichen, ja mit vielmals größeren Gaben des Antigens, das sich eben erst wirksam erwiesen hat, herbeizuführen, so zeigt sich das Tier völlig unempfindlich, wie 1906 und 1907 Otto, Rosenau und Anderson, und Besredka fast gleichzeitig feststellten. Man hat das zuerst als eine Immunisierung oder aber, gegenüber den an und für sich ganz ungiftigen Eiweißstoffen, als eine Rückkehr zur Norm aufgefaßt. Beides aber kann nicht zutreffen; für eine Immunisierung tritt nämlich dieser refraktäre Zustand viel zu rasch ein: schon in einer halben Stunde, wenn das Tier einen heftigen Schock infolge einer fast tödlichen Dose übersteht. Bei kleineren Gaben dagegen kommt es viel später oder überhaupt nicht zu dieser Unempfindlichkeit; sie dauert um so länger, je größer die Antigengabe war, mit der sie herbeigeführt wurde, zuweilen bis zu einem Monat. Danach geht sie regelmäßig wieder in eine hochgradige Überempfindlichkeit über, was also ebenfalls beiden Deutungen widerspricht. Besredka, der sie zuerst sehr sorgfältig studiert hat, hat sie deshalb mit einem besonderen Namen als *Antianaphylaxie* bezeichnet. Da er die Anaphylaxie auf das Vorhandensein spezifischer, neu gebildeter, aber an lebenswichtige Zellen gebundener sessiler Rezeptoren, ganz im Sinne von Ehrlichs Seitenkettentheorie, zurückführte, so faßte er die Antianaphylaxie als eine Absättigung dieser Rezeptoren durch das Antigen auf und bezeichnete sie deshalb auch als eine *Desensibilisierung.* Daß die Theorie von Besredka nicht aufrecht zu halten ist, folgt vor allem aus der passiven Sensibilisierung mittels Immunserum. Seine Anschauung, daß der antianaphylaktische Zustand auf der Absättigung des die Anaphylaxie bedingenden Immunkörpers beruhe und also die Bezeichnung Desensibilisierung treffend sei, wird aber auch von anderer Seite vertreten. Als Beweis dafür wird angeführt, daß dieser Zustand spezifisch sei und also nur auf dem Ausfall des spezifischen

Antikörpers beruhen könne. Präpariert man Meerschweinchen dadurch, daß man ihnen gleichzeitig zwei, möglichst rein dargestellte Eiweißarten in geeigneten Dosen einspritzt, so reagieren sie nach 14 Tagen auf die Wiederimpfung von jeder von beiden mit einem anaphylaktischen Anfall; übersteht ein Tier eine solche Impfung, so ist es nur für das betreffende Antigen *antianaphylaktisch* oder *desensibilisiert* geworden; mit der anderen Substanz kann ein zweiter Schock ausgelöst werden. Freilich werden dann etwas größere Dosen hierzu gebraucht, als wenn das Tier gar keinen Anfall durchgemacht hat, und manche Untersucher fanden diese nicht spezifische Antianaphylaxie recht stark ausgebildet. Es scheint also der anaphylaktische Schock einen Zustand zu hinterlassen, in dem sowohl spezifische wie nicht spezifische, zum Zustandekommen des Schocks notwendige Substanzen vermindert sind.

Das führt uns auf die zahlreichen Versuche, das eigentliche Wesen der Anaphylaxie zu erklären. Wir sahen eben, daß Besredkas Versuch, die Giftwirkung vorher unschädlicher Stoffe auf ihre Verankerung durch neu gebildete sessile Rezeptoren zurückzuführen, dazu nicht ausreicht, daß dagegen die Mitwirkung eines gelösten Antikörpers erwiesen ist. Im Anschluß an die Beobachtungen und Theorien, die wir im 12. Abschnitt erörterten, nahm man an, daß durch das Zusammenwirken eines solchen mit dem Komplement ein Abbau der eingespritzten Eiweißkörper, eine *parenterale Verdauung* mit der Abspaltung hochtoxischer Spaltprodukte erfolge. De Waele hat 1907 zuerst diese Hypothese scharf formuliert, die sehr viel Anklang gefunden hat. Folgende Hauptgründe lassen sich für sie anführen: die Erscheinungen der leichteren oder schwereren anaphylaktischen Vergiftung sind zwar bei verschiedenen Tierarten verschieden, bei der gleichen Tierart aber bieten sie immer die gleichen charakteristischen Bilder, gleichgültig mit welcher antigen wirkenden Eiweißsubstanz man den Anfall ausgelöst hat. Und sehr ähnliche Vergiftungsbilder werden bei den gleichen Tieren mit Eiweißspaltprodukten erzeugt, z. B. mit Wittes Pepton und dem daraus gewonnenen Vasodilatin, mit den durch Pepsin- oder Pankreatinverdauung in vitro erhaltenen Abbauprodukten aus verschiedenen Eiweißkörpern und mit chemisch definierten Eiweißbausteinen von sehr verschiedenem, zum Teil ziemlich einfachem Bau; die auffallendste Ähnlichkeit der Wirkung, auch in sehr kleinen Dosen,

besitzt von letzteren das β-Imidazolyläthylamin. Aber eine vollständige Identität der toxikologischen Wirkung mit dem echten anaphylaktischen Schock hat sich, bei sorgfältiger Analyse der Erscheinungen an mehreren Tierarten, doch noch in keinem Fall ergeben. Auch eine gegenseitige Beeinflussung, also die Herbeiführung eines antianaphylaktischen Zustandes durch das Überstehen einer solchen Vergiftung, z. B. mit Wittepepton, ist beobachtet worden: doch ist das keine vollkommene Antianaphylaxie, sondern nur eine Abschwächung der Überempfindlichkeit in ähnlicher Weise, wie wir es eben für die nicht spezifische Nachwirkung eines Schocks bei einem doppelt präparierten Tier kennen gelernt haben. Alle diese Eiweißderivate, die primär Giftwirkungen auslösen, welche dem anaphylaktischen Schock ähneln, wirken selber nicht als Anaphylaktogene.

Friedberger versuchte, die parenterale Abspaltung des schockerregenden Giftes in vitro nachzuahmen, indem er zunächst aus Serumeiweiß und seinem Präzipitin einen Niederschlag erzeugte, diesen rein wusch und nun bei 37° längere Zeit (mindestens stundenlang) mit reichlichem frischen Meerschweinserum digerierte; der Abguß davon, der also nur Bestandteile des Meerschweinserums und etwa durch dieses in Lösung gebrachte Präzipitatbestandteile enthielt, rief bei Meerschweinchen einen schweren, auch tödlichen, dem echten anaphylaktischen ganz entsprechenden Schock hervor. Das so in vitro erzeugte Gift nannte Friedberger 1909 *Anaphylatoxin* und bemüht sich seither in zahlreichen Untersuchungen um den Nachweis, daß es identisch sei mit dem bei den klassischen Anaphylaxieversuchen im Körper wirksamen Gift und daß es aus allen Stoffen und Zellen, die als Antigene wirken, auch in vitro zu gewinnen sei. Seine Beobachtung ist im wesentlichen von allen Seiten bestätigt worden, aber die Theorie von der parenteralen Verdauung als Ursache der Anaphylaxie ist durch alle diese Untersuchungen doch nicht bewiesen worden. Einerseits nämlich zeigte es sich, daß bei solchen Reagenzglasversuchen die Mengenverhältnisse der Komponenten und die Dauer der Einwirkung sehr wesentliche Bedingungen sind, um hochwirksames Gift zu erzeugen. Bei reichlichen Mengen Präzipitin und Komplement und bei sehr langer Einwirkung erhält man nämlich Abgüsse, die weniger, zuweilen gar nicht giftig sind. Friedberger und die anderen Verfechter der parenteralen Ver-

dauung erklären dies so, daß durch weiteren Abbau aus den giftigen Zwischenstufen ungiftige Endprodukte entständen, ebenso wie bei der vollständigen hydrolytischen oder fermentativen Eiweißspaltung. Deshalb auch wirkten die toxischen Eiweißbausteine nicht mehr schockauslösend bei einem durch sie präparierten Tier, weil bei ihrer weiteren Zerlegung durch das Komplement sofort weniger giftige Substanzen entständen. Schwerwiegender sind andere Einwände gegen die Annahmen Friedbergers: nämlich erstens der sofortige Eintritt des anaphylaktischen Schocks, wenn man beliebige Mengen des Antigens dem sensibilisierten Meerschwein in den Kreislauf bringt; man muß also eine momentane Entstehung des wirksamen Giftes annehmen, während in vitro die Digestion meist stundenlang dauern muß, um deutliche Giftwirkung zu erzeugen. Und zweitens, daß jede der drei Komponenten, Antigen, Antikörper und Komplement, die doch nach der Theorie wesentlich sein sollen, bei der Darstellung des Anaphylatoxins zuweilen entbehrt werden kann. Es gelingt nämlich, aus den gewaschenen Präzipitaten auch mit inaktivem Serum oder sogar nur mit Kochsalzlösung giftige Extrakte zu bereiten. Andererseits erwies sich, wenigstens für die geformten Antigene, ein spezifisches Immunserum, also Antikörper, als ganz überflüssig, so daß Friedberger selbst für seine Versuche das Anaphylatoxin in der Regel durch die Einwirkung von frischem Meerschweinserum allein auf irgend welche Zellen darstellt. Und drittens gelingt es, wenn auch nicht ganz regelmäßig, durch unlösliche anorganische Substanz mit starker Oberflächenwirkung, wie Kaolin und Kieselgur, frisches Meerschweinserum hochtoxisch zu machen, wobei also nur dieses selbst als Quelle des Anaphylatoxins in Betracht kommt. Am sichersten scheint dies durch eine freilich organische, aber doch durch tierische Fermente sonst gar nicht angegriffene Substanz, nämlich den Agar-Agar, auch in kleinsten Mengen zu gelingen.

Bringt man derartige Substanzen in fein verteiltem Zustand in die Blutbahn, so wirken sie auch hochgiftig und zuweilen unter Erscheinungen, die dem anaphylaktischen Schock sehr ähnlich sind. Der wesentlichste Befund bei derartigen Vergiftungen sind aber ausgedehnte Thrombosen. Bei der Anaphylaxie und den Vergiftungen mit Anaphylatoxin und mit Eiweißspaltprodukten finden sich Thrombosen seltener und nie so ausgedehnt, dagegen

häufig, am regelmäßigsten bei der eigentlichen Anaphylaxie, ein Verlust an der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Man hat deshalb versucht, an die Stelle der Auffassung der Anaphylaxie als einer parenteralen Verdauung (Theorie der *Eiweißzerfallstoxikose*) eine physikalische Theorie der Anaphylaxie zu setzen, indem man das gemeinsame Schädliche bei den genannten Prozessen in einer Störung des Kolloidgleichgewichts des Blutes sucht. Über diese so unbestimmt gehaltene Formulierung ist man jedoch bei dieser Auffassung nicht hinausgekommen, wenn man in der Tat das Gemeinsame in allen genannten Erscheinungen erklären wollte.

So sehen wir, daß eine befriedigende Erklärung des anaphylaktischen Schocks und des Zustandes der Anaphylaxie noch fehlt; ein wesentlicher Vorzug der eben aufgeführten Theorien liegt nur darin, daß sie die große Ähnlichkeit, wenn nicht Identität der wesentlichen Schädigung bei Einführung so verschiedener Stoffe betonen, denn darin liegt vermutlich ein wahrer Kern.

Auf die Einzelheiten der Symptome des Schocks bei den verschiedenen Tierarten gehen wir nicht weiter ein: nur eines verdient noch Erwähnung, weil man es zu dem Entstehen des Anfalls in Beziehung gesetzt hat, das ist die Verminderung des Komplements im Blut des vergifteten Tieres während und nach dem Anfall. Man hat das als ein Zeichen für die wesentliche Bedeutung des Komplements beim Zustandekommen der Vergiftung und sein Fehlen als eine Bedingung, wenn nicht die Ursache der Antianaphylaxie aufgefaßt. Die Beobachtungen aber haben diese Theorie widerlegt. Der Komplementschwund steht in keinem regelmäßigen Verhältnis zur Schwere des Schocks; er ist bei den schwersten tödlichen Anfällen zuweilen gar nicht nachweisbar. Dagegen ist er immer sehr stark bei der passiven Anaphylaxie; hier tritt eine Komplementverarmung schon nach der präparierenden Impfung mit Immunserum, ein vollständiger Schwund bei Auslösung des Schocks ein, auch wenn dieser kein sehr schwerer ist. Nun könnte trotz dieser Inkongruenz von Komplementschwund und der Schwere des Anfalls das Komplement für die Auslösung des Schocks als wesentlich betrachtet werden, wenn man ihm, wie im 10. Abschnitt ausgeführt, eine katalytische Wirkung zuschreibt und seinen Verbrauch nur als eine sekundäre Folge ansieht. Mit dieser Auffassung steht es nun wieder schlecht

im Einklang, daß auch keine klare Beziehung zwischen seiner Verminderung und der Antianaphylaxie besteht und diese nach den neuesten Ergebnissen als eine im wesentlichen spezifische Desensibilisierung aufzufassen ist.

XVI. Anaphylaxie und allgemeine Pathogenese. Diagnostische Verwertung der Allergie (Tuberkulin).

Das eigentliche Wesen des anaphylaktischen Zustandes und des anaphylaktischen Schocks sind, wie wir eben sahen, noch keineswegs aufgeklärt; gleichwohl hat man auf die Vorstellungen von ihnen weitgehende Schlüsse aufgebaut, die wir nicht übergehen können, weil sie viel Anregungen zu weiteren Forschungen gegeben haben und vermutlich ein wahrer Kern in ihnen steckt.

Friedberger zeigte, daß man, wie mit Eiweißpräzipitaten und tierischen Zellen, auch mit sehr kleinen Portionen von Bakterien, pathogenen und nicht pathogenen, aus künstlichen Kulturen verschiedener Art und auch aus dem Tierkörper durch Digestion mit Meerschweinchenserum *Anaphylatoxin* darstellen kann und daß die so gewonnenen Gifte immer die gleiche Wirkung haben; dazu gehört, wenn größere, nicht sofort tödliche Dosen eingespritzt werden, eine starke Herabsetzung der Körpertemperatur, bei den kleinsten Dosen aber eine Erhöhung derselben, also die Erregung von Fieber. Friedberger und seine Mitarbeiter konnten durch wiederholte Einimpfung minimalster Dosen solchen Anaphylatoxins oder des Antigens bei anaphylaktischen Tieren auch länger dauerndes und hohes Fieber, durch Steigerung der Dosen bei der Wiederholung plötzlichen „kritischen" Temperaturabfall erzeugen und so den Fieberverlauf bei verschiedenen Infektionskrankheiten nachahmen. Friedberger glaubt nun, dem *Bakterienanaphylatoxin* (oder dem durch das körperfremde Eiweiß anderer Mikroparasiten erzeugten) eine wesentliche Rolle für die Erscheinungen der Infektionskrankheiten zuschreiben zu müssen. Es sei, da das Anaphylatoxin aus den verschiedensten Muttersubstanzen gleiche Wirkung habe, hier ein gemeinsamer pathogenetischer Faktor vorhanden, und der verschiedenartige Verlauf der verschiedenen Infektionen im wesentlichen bedingt

durch die verschiedenen Mengen und die verschiedene Geschwindigkeit der Resorption des körperfremden Eiweißes, das aus den durch die Immunstoffe getöteten Parasiten zur Lösung kommt.

Die Beobachtungen, auf die Friedberger sich stützt, sind zum Teil nicht voll beweiskräftig, weil man Anaphylatoxin in vitro auch mit winzigen Mengen von Wittes Pepton, von Agar-Agar und anderen Substanzen erzeugen kann, die den Bakterien in wechselndem Maße beigemischt waren; manche Autoren lehnen daraufhin das Bakterienanaphylatoxin ganz ab, eine wohl zu weit gehende Kritik. Andere leugnen auf Grund ihrer Beobachtungen die volle Identität aller in vitro darstellbaren Anaphylatoxine und nehmen das Freiwerden vorher gebundener verschiedenartiger Gifte an: sie halten also im wesentlichen an der Endotoxinlehre fest in der modernen Ausgestaltung, wie wir sie im 12. Abschnitt schon dargestellt haben. Aber sie legen Wert darauf, daß das Freiwerden, ja zum Teil die Entstehung dieser Gifte mitbedingt sei durch die Immunstoffe des Wirtsorganismus und daß die Krankheitserscheinungen durch die Art, wie diese Giftstoffe gebildet werden, wesentlich mitbestimmt seien. Diese Autoren, vor allem R. Pfeiffer, Schittenhelm und Weichardt, und Wolff-Eisner, betrachten also, ähnlich wie Friedberger, die Infektionskrankheiten unter dem Gesichtspunkt einer Vergiftung durch körperfremdes Eiweiß und seiner Abbauprodukte, als *Eiweißzerfallstoxikose*, wie sie sagen.

Diesen Begriff dehnen sie aber auch auf andere Krankheitsformen aus. Manche Menschen zeigen sich gegen gewisse Nahrungsmittel oder Arzneimittel abnorm empfindlich: sie besitzen, wie die alte, nichts erklärende Bezeichnung lautet, eine *Idiosynkrasie* gegen diese Stoffe. In vielen Fällen zeigt sich, daß diese Idiosynkrasie gesteigert wird bei wiederholter Zuführung der reizenden Stoffe und nur schwer und dann allein durch häufige Verabreichung sehr kleiner Gaben in eine Gewöhnung, oder vielleicht darf man auch sagen Immunität, übergeführt wird. Die Krankheitserscheinungen bei solcher Überempfindlichkeit stimmen völlig überein mit denen der Serumkrankheit und des anaphylaktischen Schocks; und so hat man sie als solche aufgefaßt. Bei den Idiosynkrasien gegen Nahrungsmittel nimmt man an, daß hier eine angeborene oder erworbene spezifische Insuffizienz der Verdauungsorgane vorliege, die die wirksame Substanz, z. B. Eier-

albumin oder Kaseïn der Kuhmilch, unzerlegt in die Blutbahn übertreten lasse und so zur Sensibilisierung und zur Auslösung des Schocks Anlaß gebe. Es sind sehr seltene Fälle von so hochgradiger und spezifischer Empfindlichkeit gegen den Genuß von Hühnereiweiß bekannt, die kaum eine andere Deutung zulassen; nicht so klar liegen die Verhältnisse für die viel häufigere und bedeutsamere Unbekömmlichkeit der Kuhmilch für Säuglinge.

Zur Erklärung der erworbenen Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, die zum Teil, wie etwa die Jodpräparate, einen sehr einfachen chemischen Bau besitzen, hat man die Hilfshypothese gemacht, daß diese im Körper auf Eiweißkörper derart verändernd einwirken, daß nun eine Anaphylaxie gegen diese Eiweißderivate sich entwickele. Auch die schwere, tödliche Erkrankung nach ausgedehnter Hautverbrennung hat man in diesem Sinne zu deuten versucht. Die Tierversuche sind noch nicht so eindeutig ausgefallen, um diese kühnen Hypothesen genügend zu stützen.

Zu den Idiosynkrasien rechnen wir auch solche Krankheitserscheinungen, bei denen der erregende Stoff nur auf die Haut oder die Schleimhäute von Nase und Auge einzuwirken braucht, um heftige Reaktionen hervorzurufen. Hier bieten uns die allergischen Reaktionen, die man durch das Einträufeln von Bakterienantigen in die Bindehaut oder durch Einreiben in die Haut in Salbenform beim künstlich sensibilisierten oder erkrankten Individuum bewirkt, ein Analogon dar; man beobachtete, besonders bei dem so sehr wirksamen Tuberkulin, daß man allein durch solches Einträufeln oder Einreiben auch Mensch und Tier sensibilisieren kann; besonders bemerkenswert ist, daß sich dabei eine lokale Überempfindlichkeit neben einer häufig sehr geringen allgemeinen einstellt. Wenn das Antigen eine Woche später zum zweitenmal in dasselbe Auge eingeträufelt wird, so reagiert die Bindehaut viel heftiger, als wenn nun das andere Auge gewählt wird. In diesem Sinne sind nun Hautentzündungen bei der Beschäftigung mit manchen Holzarten und Pflanzen und auch das Heufieber und verwandte Krankheitszustände als Anaphylaxie gedeutet worden. Bei den Heufieberkranken können nämlich die Anfälle durch Aufbringen von winzigen Mengen Extraktes aus den Pollenkörnern des Roggens (bei ähnlichen Erkrankungen anderer Gegenden und Jahreszeiten aus anderen Pflanzenpollen) auf die Schleimhäute von Nase oder Auge ausgelöst werden. Das Eigen-

tümliche bei diesen Erkrankungen ist, daß von vielen Menschen, die der gleichen Schädigung, nämlich der wiederholten Berührung mit diesen spezifischen Eiweißstoffen, ausgesetzt sind, nur wenige die Überempfindlichkeit erwerben. Wie weit nun bei den Empfindlichen der Prozeß der Sensibilisierung eines Meerschweinchens durch Impfung entspricht, darüber sind wir doch noch nicht genauer aufgeklärt. So haben auch die auf die Immunitätslehre aufgebauten spezifischen Behandlungsmethoden keine durchschlagenden Erfolge gehabt.

Mit dem Heufieber und den Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks hat das nervöse Asthma große Ähnlichkeit; man hat es deshalb auch in diese Krankheitsgruppe eingereiht, aber wir kennen noch nicht einmal die Stoffe, die es auslösen, gegen welche also der Kranke anaphylaktisch sein sollte. Deutlicher ist der Zusammenhang zwischen diesen Krankheitsformen und der Anaphylaxie aber bei dem seltenen „Pferdeschnupfen", d. h. heufieberähnlichen Symptomen, die durch Einatmen von Pferdeausdünstungen hervorgerufen werden. Ein Arzt, der an diesen eigentümlichen Beschwerden litt, machte an sich eine erste Einspritzung mit Diphtherieantitoxin, also Pferdeserum, und erlitt sofort einen höchst heftigen, lebensbedrohenden Schock von Serumkrankheit, wie ein präpariertes Meerschweinchen; nach Überstehen dieses Anfalles war für mehr als einen Monat die Empfindlichkeit gegen Pferdeausdünstungen geschwunden — es folgte also dem Schock auch ein Zustand der Antianaphylaxie.

Dieser Fall lehrt uns also, daß auch ohne vorherige Einspritzungen hochgradige spezifische Überempfindlichkeit gegen fremdes Serum bestehen kann; auf ihr beruhen höchstwahrscheinlich auch die sehr seltenen akuten Todesfälle nach Einspritzung von kleinen Mengen antitoxischer Sera. Auf welchen Wegen und unter welchen Bedingungen aber diese hochgradige Sensibilisierung einzelner Menschen zustande kommt, ist noch völlig rätselhaft. Wir müssen wohl annehmen, daß die Empfindlichkeit gegen die anaphylaktische Schädigung beim Menschen in dem Maße variiert, wie wir es sonst nur zwischen ganz verschiedenen Tierarten, etwa dem Meerschweinchen und den wenig empfänglichen Kaninchen und Hunden, beobachten; vielleicht spielt auch die teilweise Identität der Antigene, wie sie am Schluß des 8. Abschnittes erwähnt wurde, eine Rolle, so daß die präparierende und die

schockauslösende Substanz von ganz verschiedener Herkunft sein könnten.

Die allergische Reaktion bei der wiederholten parenteralen Einführung des gleichen körperfremden Eiweißstoffes hat nun auch eine große Bedeutung für die Diagnose von Infektionskrankheiten. Die am längsten bekannte und am häufigsten angewendete Reaktion derart ist die *Tuberkulinprobe* von Robert Koch. Die verschiedenen Tuberkulinpräparate stellen Extrakte (Alttuberkulin) aus Tuberkelbazillen oder emulsionsartige Aufschwemmungen ihrer ungelösten Leibessubstanz (T. R.) oder beides vereinigt (Bazillenemulsion) dar. Koch fand nun, daß diese Stoffe für gesunde Tiere nur mäßig giftig waren, daß sie aber bei schon an Tuberkulose erkrankten Tieren und Menschen (oder wenn diese durch Einführung relativ großer Dosen toter Tuberkelbazillen oder ihrer Extrakte präpariert waren) in 10- bis 100fach kleineren Dosen heftige Krankheitserscheinungen, vor allem hohes Fieber und Steigerung der Entzündung, ja Nekrosen an den Krankheitsherden auslösen. Meerschweinchen, die vier Wochen vorher durch Einimpfung lebender Tuberkelbazillen infiziert worden sind, noch keine deutliche Krankheitszeichen zeigen und erst einen oder mehrere Monate später der Infektion erliegen würden, werden durch Tuberkulininjektionen sofort getötet, die bei gesunden Tieren ganz unschädlich sind. Die Erscheinungen dieser Tuberkulinüberempfindlichkeit sind nicht identisch mit denen des anaphylaktischen Schocks — es tritt auch bei größeren Dosen Fieber, erst nach diesem Temperaturabfall ein, und Verlauf und Sektionsbefund bei den Meerschweinchen sind anders als bei dem typischen anaphylaktischen Schock. Eine echte Anaphylaxie gegen Tuberkelbazillenproteïn kann man beim Meerschweinchen auch durch Präparierung mit toten Tuberkelbazillen erzeugen und dann den Schock mit einem der Tuberkulinpräparate auslösen. Aber unter den Begriff der Allergie fällt die spezifische Überempfindlichkeit der Infizierten doch. Es ist auch zu bedenken, daß die Tuberkuline Gemische sehr verschiedenartiger Körper sind, die vermutlich zum Teil an und für sich giftig, zum Teil anaphylaxieerregend wirken. Die Erfahrung lehrte auch, daß ein Teil der Tuberkulinwirkungen auf nicht spezifische Beimengungen, Pepton und Albumosen aus den Nährböden, beruhte, so daß Koch selbst noch zur Bereitung albumosefreien Tuberkulins schritt. So ist das Wesen der Tuberkulin-

wirkung heute noch weniger klar, als das der Anaphylaxie im engeren Sinne; dementsprechend ist man auch für seine Heilwirkung und ihre Bedingungen einzig auf die klinische Erfahrung angewiesen.

Die diagnostische Anwendung des Tuberkulins durch subkutane Einimpfung, wie sie Koch angab, hat den Vorteil, daß die entzündliche Reaktion der tuberkulösen Krankheitsherde häufig diese erst kenntlich macht, aber den Nachteil, daß eine zu heftige allgemeine oder örtliche Reaktion dem Kranken schaden kann. Man ist deshalb nach Entdeckung der lokalen Anaphylaxie dazu übergegangen, das Tuberkulin lokal zu applizieren; Wolff-Eisner hat es zuerst in die Bindehaut eingeträufelt; nur bei aktiver Tuberkulose folgt darauf eine ausgesprochene Bindehautentzündung, die meist nach wenigen Tagen ohne schädliche Wirkung wieder schwindet. Bei einzelnen Personen, und besonders, wenn schon früher tuberkulöse oder skrofulöse Erkrankung des Auges oder der Bindehaut bestanden hatte, kann aber diese Entzündung einen schädlichen Grad erreichen, weshalb die Methode nicht allgemein angenommen wurde. v. Pirquet wies darauf hin, daß bei den subkutanen Tuberkulinimpfungen bei Tuberkulösen an der Stichstelle sich sehr rasch kleine entzündliche Herde ausbilden, die von den Spuren Tuberkulins herrühren, die, außen an der Nadel haftend, in die Cutis eingeimpft werden; er setzte sie in Analogie mit der sofortigen lokalen Reaktion bei wiederholter Serumimpfung und bei der Revaccination nach kurzer Zeit und lehrte sie als *Stichreaktion* diagnostisch verwerten. Weiterhin bildete er folgende drei Methoden der kutanen Überempfindlichkeitsproben aus: Die intrakutane Injektion, bei der winzige Mengen des Antigens so eingespritzt werden, daß die Nadelspitze die Cutis nicht durchsticht, die Auftragung der Antigenlösung auf die skarifizierte Haut und endlich als schonendste das Einreiben einer das Antigen enthaltenden Salbe in eine kleine Hautpartie. Am gebräuchlichsten ist die zweite Form der kutanen Tuberkulinprobe geworden, und sie ist das empfindlichste Reagens auf eine stattgehabte Infektion mit Tuberkelbazillen; sie wird hauptsächlich bei Kindern angewendet, denn bei Erwachsenen fällt sie meistens positiv aus, ganz in Übereinstimmung mit der Erfahrung der pathologischen Anatomen, daß in Mitteleuropa fast jeder Erwachsene eine Infektion mit Tuberkelbazillen erlitten hat. Der Unterschied in der Empfind-

lichkeit der kutanen v. Pirquetschen und der allgemeinen Kochschen Tuberkulinreaktion ermöglicht es also, mit der ersteren auch latente und abgelaufene Infektionen, mit der letzteren einen aktiven tuberkulösen Prozeß nachzuweisen.

Eine Eigentümlichkeit der Tuberkulinproben ist es, daß sie häufig in den letzten Wochen der schwersten tuberkulösen Erkrankungen negativ ausfallen; dieses früher ganz rätselhafte Verschwinden der Überempfindlichkeit bei fortschreitender Infektion setzt man nun in Analogie zur Antianaphylaxie. Davon zu unterscheiden ist die durch die Tuberkulinbehandlung angestrebte Unempfindlichkeit, denn sie geht oft mit einem Stillstand oder einer wirklichen Heilung der Krankheit einher. Man hat sie früher für eine Immunisierung gehalten, aber einen antitoxischen Immunkörper hat man nicht nachweisen können, lediglich komplementbindende Antituberkuline, deren spezifische Bedeutung noch nicht ganz klargestellt ist.

Noch in einem dritten Falle versagen die Tuberkulin- und andere allergische Proben in der Regel, obgleich nachweislich eine Infektion oder eine Sensibilisierung besteht und die Proben bei demselben Individuum an späteren Tagen positiv ausfallen: das ist nach v. Pirquets Beobachtungen im Verlauf der Masern und weniger ausgesprochen auch bei anderen Infektionskrankheiten der Fall; man setzt diese Hemmung einer allergischen Reaktion in Beziehung zur nicht spezifischen Abschwächung eines anaphylaktischen Schocks durch einen vorhergehenden gleichen oder eine Peptonvergiftung.

Die passive Anaphylaxie gegen Tuberkulin bei Meerschweinchen wollen einige Untersucher mit dem Serum von tuberkuloseinfizierten Tieren und Menschen erzielt haben, während die meisten solcher Versuche negativ ausfielen. Auch dieser Widerspruch läßt sich vielleicht so deuten, daß bei der Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin eine echte Anaphylaxie neben anderen Faktoren eine Rolle spielt.

Ähnliche Proben wie mit Tuberkulin sind mit Extrakten anderer pathogener Bakterien angestellt worden. So ist der Extrakt aus Rotzbazillen, das Malleïn, schon lange ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel in der Hand der Tierärzte mit allen den Modifikationen der Verwendung wie das Tuberkulin. Chantemesse hat mit einem Extrakt aus Typhusbazillen bei Typhus-

kranken regelmäßig eine spezifische entzündliche Reaktion der Augenbindehaut erzielt. Sein Verfahren hat sich nicht eingebürgert, wohl weil die Blutentnahme und Agglutinationsprüfung weniger den Kranken belästigt und gerade bei Typhus genügend zuverlässig ist. Stichreaktionen und Allgemeinreaktionen haben diagnostische Bedeutung bekommen bei chronischen Gonokokkeninfektionen, wenn die Erreger nicht nur auf der entzündeten Schleimhaut, sondern in Gelenken oder sonstwie innerhalb der Körpergewebe sich angesiedelt haben. Dasselbe gilt vermutlich auch für die anderen Eitererreger. Es erscheint besonderer Untersuchung wert, ob die für Arzt und Patienten wenig lästigen v. Pirquetschen Kutanimpfungen in solchen Fällen regelmäßig differentialdiagnostisch brauchbare Reaktionen liefern.

Ganz neuerdings hat Noguchi, nachdem ihm die Reinzüchtung der Spirochaete pallida gelungen war, aus diesen Kulturen einen spezifischen Extrakt, das *Luetin*, bereitet und mit ihm bei Syphilisinfizierten Kutanreaktionen erzielt. Es wurde auch schon bestätigt, daß diese neben und zur Ergänzung der Wassermannschen Probe große diagnostische und prognostische Bedeutung besitzen.

XVII. Die Beförderung der Phagozytose durch gelöste Bestandteile des Serums.

(Opsonine, Bakteriotropine und Stimulantien.)

Wir haben schon im zweiten Kapitel die Phagozytose kurz besprochen und die Bedeutung, die ihr besonders nach den Anschauungen Metschnikoffs für die Abwehr von Infektionen, sowohl im normalen wie im immunisierten Körper zukommt, dargestellt. Diese Bedeutung wurde aber von anderen Forschern lange Zeit bestritten, weil es kein einfaches und ausschlaggebendes Experiment gab, um die vermehrte Phagozytose innerhalb des Körpers eines immunisierten warmblütigen Tieres nachzuweisen. Insbesondere nachdem durch R. Pfeiffer die bakteriolytische Wirksamkeit des frischen Serums immunisierter Tiere gegenüber manchen Bakterienarten festgestellt war, wurde von den deutschen Forschern seine Schutzwirkung auf die Abtötung und die Bakteriolyse der Bakterien durch das Serum bezogen und den

Phagozyten nur die Rolle zuerteilt, die schon geschwächten oder toten Bakterien aufzunehmen und zu fressen. Eine Anschauung, gegen die freilich Metschnikoff immer von neuem Widerspruch erhob, indem er umgekehrt zu zeigen suchte, daß die Bakteriolyse innerhalb des Körpers nur in beschränktem Maße statthabe und eine Beförderung der Phagozytose das Entscheidende sei.

Ein triftiger Einwand gegen die allein ausschlaggebende Bedeutung der Bakteriolyse ist es, daß es viele Bakterien gibt, mit denen Bakteriolyse und Abtötung durch das Serum allein sich so gut wie gar nicht nachweisen lassen, gegen die man aber doch Immunsera, die im Tierversuch schützen, herstellen kann. Dem belgischen Forscher Denys und seinen Mitarbeitern gelang es um die Mitte der 90er Jahre, sehr wirksame Immunsera gegen Streptokokken und die diesen nahestehenden Pneumokokken darzustellen, welche im Tierversuch eine deutlich schützende und phagozytosebefördernde Wirkung hatten, aber bei den Versuchen im Reagenzglase durchaus nicht bakterizid wirkten. Diese Forscher nahmen deshalb an, daß hier Immunkörper mit der spezifischen Eigentümlichkeit, die Bakterien zur Aufnahme in die Phagozyten vorzubereiten, vorhanden seien.

Diese Tatsachen waren sehr geeignet, Metschnikoffs Ansichten zu stützen, sie wichen aber doch in einem Punkt von dessen Anschauung ab; nämlich insofern die Wirkung der Serumbestandteile zuerst auf die Bakterien eintreten sollte und erst dadurch die Phagozyten zur Aufnahme dieser Bakterien veranlaßt wurden, schienen diese doch etwas mehr in die zweite Linie gedrängt, als es Metschnikoff bisher immer im Streite mit den deutschen Forschern behauptet hatte. Er glaubte deshalb, für diese und ähnliche Beobachtungen an einer Theorie festhalten zu können, die man als die *Stimulintheorie* bezeichnet. Es sollten nämlich bei der Immunisierung die Leukozyten gewissermaßen durch die Übung im Kampfe mit den betreffenden Bakterien die Fähigkeit erhalten, rascher und wirksamer gegen diese Feinde vorzugehen. Und in jenen Fällen, wie in den eben besprochenen, wo man mit dem Immunserum passiv auf ein anderes Tier die erhöhte Widerstandskraft überträgt, sollte die wirksame Substanz des Serums nicht auf die Bakterien, sondern auf die Leukozyten wirken, indem sie sie zu vermehrter Tätigkeit anreize. Deshalb bezeichnet Metschnikoff diese Substanz als *Stimulin*. Diese

Anschauung aber hat sich als recht unfruchtbar erwiesen; wenn auch heute die Möglichkeit noch nicht völlig auszuschließen ist, daß es derartige als spezifische Stimuline wirkende Substanzen gebe, so sind unsere Kenntnisse darüber doch noch durch keinerlei unzweifelhafte Tatsachen vermehrt worden.

Dagegen ist in den Jahren seit 1903 die schon von Denys vertretene Lehre zu allgemeiner Anerkennung gekommen, und zwar durch die voneinander unabhängigen Untersuchungen zweier Forscher, des Engländers Almroth E. Wright und des Deutschen Neufeld.

Wrights Untersuchungen bauen sich zum Teil auf einer besonderen neuen Untersuchungsmethode auf, die im wesentlichen von Leishman geschaffen worden ist. Dieser suchte über die Eigentümlichkeiten eines Blutes, insbesondere über den Grad der Phagozytose, der in demselben statthat, sich dadurch Kenntnis zu verschaffen, daß er sehr kleine Mengen des frischen, aus einer kleinen Wunde quellenden Blutes mit einer in eine Kapillare auslaufenden Pipette auffing, sie darin mit einer Aufschwemmung der zu untersuchenden Bakterien mischte, in der verschlossenen Kapillare diese Mischung einige Zeit bei Bruttemperatur hielt und danach an gefärbten Ausstrichen untersuchte, ob und wie viele der Bakterien von den in der Blutprobe vorhandenen Leukozyten aufgenommen waren. Es zeigte sich, daß zwischen dem Blut verschiedener gesunder und kranker Menschen außerordentliche Unterschiede vorkommen, und zwar besonders gegenüber denjenigen Bakterien, die als die Ursache der betreffenden Erkrankung anzusehen waren, so daß dieser Beobachtungsweise eine große diagnostische und prognostische Bedeutung zuzukommen schien. Wright sagte sich nun aber, daß es notwendig sei, die Eigentümlichkeiten, die den Leukozyten des betreffenden Patienten zukommen, und die Eigenschaften seines Serums zu unterscheiden, und er änderte daher den Versuch dahin ab, daß er die Leukozyten und das Serum des Kranken getrennt auffing, indem er einerseits eine kleine Blutprobe gerinnen ließ und das klare Serum abheberte, eine andere Probe aber mit einer die Gerinnung hemmenden Salzlösung versetzte, die Blutkörperchen ausschleuderte und durch wiederholtes Waschen mit einer indifferenten Salzlösung von dem Serum vollständig befreite. Dabei behalten die weißen Blutkörperchen, wie übrigens schon bekannt war, ihre

Fähigkeit, fremde Körperchen aufzunehmen, und zwar, wenn sie nicht allzu sehr mechanisch mißhandelt werden, so gut wie unvermindert. Nachher mischt dann Wright die Blutkörperchen, das Serum und die Bakterienaufschwemmung von neuem und untersucht in derselben Weise die in einer bestimmten Zeit eingetretene Phagozytose, wie das schon Leishman getan hatte. Dabei ergab sich nun, daß das Wesentliche für den Erfolg dieser Versuche das Serum ist und nicht die Blutkörperchen.

Wenn man die Blutkörperchen aus dem Blut eines Gesunden einmal mit dem Serum dieses selben Gesunden und einmal mit dem Serum eines Kranken oder Immunisierten zusammenbringt, so findet man bedeutende Unterschiede im Grade der Phagozytose; nicht dieselben absoluten Zahlen der gefressenen Bakterien, aber ein entsprechendes Verhältnis zwischen ihnen findet man auch dann, wenn man die Blutkörperchen des Kranken zu demselben Versuch benutzt. Diese Unabhängigkeit des Versuchsausfalles von der Art der verwendeten weißen Blutkörperchen geht so weit, daß man auch die Blutkörperchen und das Serum verschiedener Tierarten zusammen benutzen kann, und, obgleich auch die Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten unter sonst gleichen Bedingungen sehr verschieden aktiv sind, doch bei ihnen fast genau dieselben Verhältniszahlen für die phagozytosebefördernde Wirkung der zu vergleichenden Sera gewinnt.

Die Eigenschaft des Serums, die Bakterien zum Gefressenwerden durch die Leukozyten vorzubereiten, nannte Wright eine *opsonische Wirkung*, nach dem griechischen *ὀψωνίζομαι*, das die Besorgung und Zubereitung von Lebensmitteln bezeichnet.

Wright baute diese Beobachtungen sowohl in theoretischer Hinsicht, wie zu klinisch praktischen Zwecken rasch aus. Er führte als diagnostische Methode die Bestimmung des *opsonischen Index* ein. Unter ihm versteht er den Bruch, der sich ergibt, wenn man in dem eben geschilderten Versuch die durchschnittliche Zahl der unter Wirkung des Serums vom Kranken von den Leukozyten aufgenommenen Bakterien dividiert durch die Durchschnittszahl der in einem Parallelversuch unter sonst ganz gleichen Bedingungen, aber unter dem Einfluß des Blutserums eines Gesunden aufgenommenen Bakterien. Vergleicht man mit einer sorgfältig gleichmäßigen Technik die opsonische Wirkung der Normalsera einer Spezies, so sind die erhaltenen Werte ein-

ander so ähnlich, daß diese opsonischen Indices nur wenig von 1 abweichen. Bei manchen Infektionen dagegen schwanken diese Werte bezüglich der Infektionserreger stark, die Indices können sowohl größer als 1,2, wie kleiner als 0,8 sein, und diese Befunde haben diagnostische Bedeutung. Wright schrieb diesen Schwankungen, der *negativen Phase*, d. h. Indexwerten kleiner als 1, und der Steigerung der opsonischen Wirkung aber auch bedeutende prognostische und therapeutische Bedeutung zu, indem er, unter Vernachlässigung fast aller anderen Faktoren, sie für allein ausschlaggebend für den Verlauf der Infektionen ansah. Diese in sich geschlossene und leicht verständliche, doch auf zu schmaler Erfahrungsbasis aufgebaute Theorie fand für einige Zeit besonders in England und Amerika viel Anklang; in Deutschland und Frankreich trat man ihr von Anfang an viel skeptischer gegenüber, hauptsächlich, weil hier schon andere Immunitätstheorien das Feld beherrschten oder miteinander im Kampfe lagen, die auch, doch nicht im gleichen Maße, einseitig waren. Manche glückliche Gedanken, die Wright in seine Theorie verflocht, werden wir im folgenden in anderem Zusammenhang erwähnen; eine ausführliche Darstellung seiner Theorie erscheint nicht angebracht, da sie in ihrer Einseitigkeit heute schon überwunden ist. Sie hatte aber das Verdienst, sehr anregend zu wirken und die Bedeutung der Phagozytose, die besonders in Deutschland zu wenig beachtet wurde, wieder ins rechte Licht zu stellen.

Die Begriffe *opsonischer Index* und *negative Phase* für eine der Infektion oder einer Impfung folgende Minderung des Antikörpergehaltes des Serums sind aus Wrights Schriften in allgemeinen Gebrauch gekommen. Von dem opsonischen Index müssen unterschieden werden der *Phagozytenindex* und der *phagozytäre Index*; ersterer unterscheidet sich nur durch die Art der Zählung, indem nicht die Durchschnittszahlen der gefressenen Bakterien, sondern die der tätigen Phagozyten zueinander in Beziehung gesetzt werden. Der *phagozytäre Index* dagegen bedeutet etwas grundsätzlich Verschiedenes: nicht nur die Eigenart des Serums des Kranken, sondern zugleich auch die seiner Leukozyten soll darin zum Ausdruck kommen, und er wird vermittelst des ursprünglichen Leishman-Versuches bestimmt. Unzweifelhaft ist es richtig, daß zur Abschätzung der Verteidigungskräfte des Organismus nicht nur die opsonische Serumwirkung,

sondern auch die Fähigkeit der Leukozyten herangezogen werden muß; aber dann auch ihre Zahl, ihre Fähigkeit, die gefressenen Bakterien unschädlich zu machen, und viele andere Faktoren ganz anderer Art. So gibt uns auch der phagozytäre Index nur ein einseitiges und allzu unvollständiges Bild von den Abwehrkräften des Ganzen; da aber die auf ihn wirkenden Faktoren mannigfaltiger sind, als bei dem Wrightschen Opsoninversuch, der auf eine eng umgrenzte Frage eine scharfe Antwort erteilt, so ist seine Bestimmung in diagnostischer Hinsicht weniger wertvoll als die des opsonischen Index. Für die Erforschung der Vorgänge im infizierten und immunen Organismus aber kann keiner der beiden Versuche den anderen ganz ersetzen.

Um dieselbe Zeit, in der Wright seine noch neuen Theorien entwickelte und ausbaute, nahm Neufeld die Untersuchungen von Denys, ein wirksames Heilserum gegenüber Streptokokken und Pneumokokken herzustellen, wieder auf und stellte ebenfalls Versuche über die phagozytosebefördernde Wirkung dieser Sera an, aber in einer ganz anderen Form, indem er das Verfahren bei dem bakteriziden Reagenzglasversuch, das im zweiten Kapitel geschildert wurde, entsprechend veränderte. Er brachte nämlich im Reagenzglase dünne Bakterienaufschwemmungen einerseits mit dem zu untersuchenden inaktiven Immunserum in verschiedenen Verdünnungen zusammen und fügte zu den Proben außerdem gleiche Mengen einmal von Meerschweinchenleukozyten, die man in verhältnismäßig großen Mengen und Reinheit gewinnen kann, wenn man Aleuronat oder ähnliche sterilisierte Eiweißkörper in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingespritzt hat, und das andere Mal frisches komplementhaltiges Meerschweinchenserum. Diese Proben digerierte er eine halbe bis einige Stunden bei Bruttemperatur und machte dann Aussaaten aus denselben. Es zeigte sich, daß die Mischungen, die Immunserum in ausreichender Menge und die frischen Leukozyten enthielten, auf die Streptokokken und Pneumokokken stark abtötend wirkten. Mischungen, die keine Leukozyten oder kein Immunserum enthielten, hatten gar keine abtötende oder doch nur ganz schwach die Vermehrung der Kokken hemmende Wirkung. In den Proben nun, in denen die Abtötung der Bakterien eintrat, konnte man auch mikroskopisch erkennen, daß die Leukozyten vollgestopft erschienen mit den von ihnen gefressenen Kokken, während in den anderen Proben

nur eine sehr geringe, oder, falls es sich um sehr virulente Kokkenstämme handelte, so gut wie gar keine Phagozytose eingetreten war.

Fassen wir das Ergebnis dieser beiden Untersuchungen zusammen, so folgt aus ihnen einerseits, daß in der Regel es die Eigenschaften des Serums sind, die entscheidend sind für den Grad der eintretenden Phagozytose und daß zweitens die Leukozyten Bakterien, die einer merklichen Bakteriolyse oder Schädigung auch durch ein aktiviertes Immunserum nicht unterliegen, innerhalb ihres Körpers abzutöten vermögen. Die weiteren Fragen sind nun, ob die hier in Frage kommenden Serumbestandteile in dem Sinne der Metschnikoffschen Stimulintheorie wirken oder nicht. Versuche, die zunächst von Wright selbst und später mit mannigfachen Variationen von vielen anderen Beobachtern angestellt worden sind, lehren, daß die wirksamen Stoffe des Serums bei derartigen Versuchen an die Bakterien gebunden werden, und daß damit die Bakterien die Eigenschaft bekommen, von Leukozyten lebhaft gefressen zu werden, auch wenn man den Überschuß des Serums durch Waschen wieder entfernt hat, womit also die Stimulintheorie für alle näher untersuchten Fälle ausgeschaltet ist. Die Versuche von Neufeld andererseits haben gezeigt, daß nicht nur schon in ihren Lebenseigenschaften geschädigte Bakterien von den Leukozyten gefressen werden, sondern daß die eigentliche Abtötung erst innerhalb der Leukozytenleiber erfolgt, und haben insofern also die außerordentlich große Bedeutung der Phagozytose, die Metschnikoff immer betont hat, erst endgültig bewiesen. Metschnikoff selber hat diese beiden Fortschritte auch anerkannt und sich im wesentlichen mit den von Wright und Neufeld aufgestellten Anschauungen einverstanden erklärt.

Wir haben hier zunächst das Wichtigste und Gemeinsame in diesen Untersuchungen hervorgehoben, in den Einzelheiten aber besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen den Anschauungen von Wright und von Neufeld. Ersterer nämlich glaubte eine ganz neue Art von Stoffen in dem Serum nachgewiesen zu haben, für die er die Bezeichnung *Opsonin* geschaffen hat. Opsonine sollen also Stoffe sein, die die Bakterien vorbereiten zu der Aufnahme in die Phagozyten, sie gewissermaßen für diese schmackhaft machen. Diese Opsonine hat Wright

vor allem im Normalserum nachgewiesen, indem er zeigte, daß gewaschene Leukozyten ohne Serumzusatz Bakterien in der Regel nur in ganz minimaler Weise zu fressen vermögen, aber der Zusatz auch nur eines Drittel Volums von Normalserum diese Freßtätigkeit außerordentlich steigert. Wright glaubt nun, daß es diese selben Substanzen sind, deren Verminderung oder Vermehrung die spezifischen Unterschiede zwischen der Wirkung des Serums eines Gesunden, eines Kranken oder Rekonvaleszenten und des künstlich erzeugten Immunserums bedingen. Neufeld dagegen fand bei seinen Versuchen derartige phagozytosebefördernde Stoffe zunächst nur in dem Serum künstlich immunisierter Tiere auf, hier freilich von außerordentlich großer Wirksamkeit, so daß noch 100- und 1000fache Verdünnungen desselben einen deutlichen Einfluß hatten, und ist deshalb der Überzeugung, besondere Immunsubstanzen, die im Normalserum nicht vorkommen, aufgefunden zu haben. Wie die ausgedehnten Untersuchungen anderer Forscher gelehrt haben, beruhen diese Unterschiede in den ersten Resultaten der beiden Forscher im wesentlichen auf der Verschiedenheit der Bakterien, mit denen sie ihre Versuche anstellten. Es gibt nämlich Bakterien, wenn auch nur wenige Arten, welche von den Leukozyten auch ohne den Zusatz von Serum schon in beträchtlichem Maße gefressen werden. Bei diesen ist die phagozytosebefördernde Wirkung des Serums, wenn sie auch immer nachweisbar ist, doch verhältnismäßig gering. Andere Bakterienarten, zu denen insbesondere die Staphylokokken gehören, das klassische Versuchsobjekt Wrights, werden ohne Serumzusatz fast gar nicht, bei dem Zusatz von Normalserum, auch in mäßigen Mengen, schon sehr stark gefressen. Wieder andere, und zwar insbesondere bestimmte pathogene und stark virulente Bakterien, wie eben die von Neufeld untersuchten Streptokokken- und Pneumokokkenrassen, werden dagegen auch unter der Wirkung des Normalserums gar nicht oder kaum, dagegen unter der Einwirkung von Immunserum in sehr reichem Maße aufgenommen.

Eine weitere wichtige Frage aber ist nun, ob die phagozytosebefördernden Substanzen im Normal-, Kranken- und Immunserum ein und dieselben sind, die nur an Menge variieren, wie Wright es annimmt. Heute ist entschieden, daß das nicht der Fall ist, denn die Wirksamkeit des Normalserums wird durch Inaktivieren

völlig aufgehoben. Die Wirksamkeit der spezifischen Immunsera aber wird durch ein Erhitzen, wie es zur vollständigen Beseitigung des Komplements genügt, in vielen Fällen gar nicht oder kaum merklich beeinflußt. Es handelt sich also einmal um thermolabile, das andere Mal um verhältnismäßig thermostabile Serumbestandteile. Beide haben im gleichen Maße die Eigentümlichkeit, von den Bakterien, auf die sie wirken, gebunden zu werden, aber die ersteren werden von allen verschiedenen Bakterien und auch von anderen fein verteilten Substanzen, z. B. Kohle oder Mehl, aus dem Serum absorbiert, die letzteren dagegen einzig und allein durch diejenigen Bakterien, gegenüber denen sie wirksam sind. Die letzteren also sind thermostabile Immunkörper; über die Art der ersteren müssen wir nachher noch die neueren Erfahrungen erörtern.

Als den Entdecker dieser ersteren können wir Wright ansehen, und wir werden seine so prägnante Bezeichnung *Opsonin* ohne weiteres anerkennen. Als Entdecker der letzteren hat Denys und als Wiederentdecker Neufeld zu gelten. Neufeld bezeichnet diese Substanzen als *Bakteriotropine*[1]), weil es Stoffe sind, die eine spezifische Beziehung zu den Bakterien haben, von diesen gebunden werden und dadurch eine Veränderung an den Bakterien herbeiführen, nämlich die, daß die Bakterien nun zur Phagozytose besser geeignet werden. Gegen diese Bezeichnung läßt sich einwenden, daß der entsprechende Ausdruck *bakteriotrope Substanz* schon vorher von Ehrlich, und zwar in einem viel allgemeineren Sinne, geschaffen und verwendet worden ist, indem Ehrlich als bakteriotrop alle solche Stoffe bezeichnet, seien es Immunstoffe oder Arzneimittel, die eine spezifische Affinität zu den Bakterien besitzen und von diesen gebunden werden und dadurch irgend eine wesentliche Veränderung an ihnen herbeiführen[2]). In diesem Sinne bakteriotrop sind also alle Ambozeptoren der Bakteriolysine, sind die Agglutinine, wahrscheinlich auch die Präzipitine, soweit sie nicht nur durch in der Flüssigkeit gelöste, sondern auch durch die innerhalb der Bakterienleiber

[1]) Von *τρέπω* = drehen, *τρέπομαι* = sich wenden, sich richten.

[2]) Im Gegensatz zu den *organotropen* Arzneimitteln, deren Bindung und Wirksamkeit in erster Linie auf Organe, Gewebe oder Zellen des Makroorganismus gerichtet ist, und die deshalb höchstens mittelbar auf die Infektionserreger wirken können.

enthaltenen Antigene gebunden werden können, und, wie gesagt, auch gar nicht in die Gruppe der Antikörper gehörige Stoffe, die zu den Bakterien eine bestimmte Affinität besitzen. Gleichwohl ist die Neufeldsche Bezeichnung *Bakteriotropin* für spezifische Immunkörper zweiter Ordnung, die phagozytosebefördernd wirken, allgemein angenommen worden.

Die Opsonine des Normalserums sah Wright als nicht zusammengesetzte thermolabile, aber für die einzelnen Bakterien spezifische Stoffe an, also für Antikörper zweiter Ordnung in Ehrlichs Sinne. Ihre Spezifität folgerte er daraus, daß es gelingt, durch Digerieren mit einer Bakterienart die opsonische Wirksamkeit des Normalserums für diese Bakterien zu erschöpfen oder stark zu mindern, ohne daß die Wirkung auf andere Bakterien wesentlich oder doch in gleichem Maße gemindert wird; er nimmt also ganz in Ehrlichs Sinne eine große Mannigfaltigkeit dieser Stoffe auch im Normalserum an. Durch Versuche anderer Forscher wurde nun gezeigt, daß sich diese Normalopsonine, ganz wie das Buchnersche bakteriolytische Alexin, durch den *Kälteversuch* trennen lassen in spezifische Ambozeptoren und in Komplement, und letzteres sich weiter zerlegen läßt in Globulin- und Albuminanteil, die durchaus dem Mittel- und Endstück des hämolytischen Komplements entsprechen. Ob daneben auch im Normalserum einheitliche (und spezifische) opsonierende Stoffe vorhanden sind, das konnte durch die Versuche noch nicht sicher entschieden werden. Sehr verschieden und einander widersprechend fielen auch die zahlreichen Versuche aus, eine Reaktivierung der spezifischen phagozytosebefördernden Substanzen im Immunserum nachzuweisen; hier, wie in allen Phagozytoseversuchen, haben die Versuchsbedingungen, Tierart der Leukozyten und Sera, Art und Stamm (Virulenz) der Bakterien, Temperatur und Beobachtungsdauer einen sehr großen Einfluß auf den Effekt.

Man kann die bisherigen Erfahrungen so zusammenfassen: Das Normalserum enthält Stoffe, die auf viele Bakterien wirken und entsprechend den normalen Bakteriolysinen aus spezifischen Ambozeptoren und komplexem Komplement zusammengesetzt sind, die *Normalopsonine*; bei der Immunisierung gegen manche Bakterienarten entstehen spezifische, einheitliche, thermostabile, den Agglutininen ähnliche Stoffe — die *Bakteriotropine*. Daß neben diesen auch, nur im Verein mit Komplement wirksame, phago-

zytosefördernde Ambozeptoren entstehen, ist für manche Fälle wahrscheinlich, aber doch noch zweifelhaft, man müßte sie mit Neufeld als *Immunopsonine* bezeichnen. Noch ungewisser ist das Vorkommen von hitzebeständigen, phagozytosefördernden Substanzen im Normalserum, *Normalbakteriotropinen.* Zwar behält das durch Erhitzen vollkommen inaktivierte oder durch Digestion mit Bakterien erschöpfte Normalserum oft noch eine gewisse phagozytosefördernde Wirkung, im Vergleich zur Kochsalzlösung, dies läßt sich aber auch noch anders deuten.

Eine ähnliche Wirkung haben nämlich auch chemisch definierte Substanzen, wie Pepton, Nucleïnsäure, Chinin, Jodkalium, wie Max Neisser und Guerrini gezeigt haben. Diese Stoffe wirken aber nicht spezifisch, zur Phagozytose einzelner Bakterien anlockend, und sie werden auch nicht an die Bakterien gebunden, sie können sie nicht sensibilisieren. Sie wirken in entsprechender Konzentration erregend auf die Leukozyten, auf die sie in stärkerer Konzentration stark giftig, lähmend wirken; zum Unterschied von Metschnikoffs hypothetischen Stimulinen, die ja ähnlich, aber spezifisch wirkende Immunsubstanzen sein sollen, werden sie *Stimulantien* genannt. Jener Rest der phagozytosefördernden Wirkung des Normalserums, der sich weder durch die Zerstörung des Komplements, noch durch die Absorption der spezifischen Ambozeptoren vernichten läßt, ist also vermutlich auf derartige Substanzen zu beziehen.

Zwei Fragen schließen sich an die Feststellung der phagozytosefördernden Serumstoffe an: erstens, in welcher Weise wirken sie auf die Bakterien, und zweitens, in welcher Beziehung stehen sie zu den schon früher bekannten Abwehrstoffen und Immunkörpern? Für die erste Frage geben nur zwei Tatsachen einen Fingerzeig: erstlich, daß sie bei ihrer Wirkung durch die Bakterien gebunden und verbraucht werden, und zweitens eine Beobachtung, die gelegentlich gemacht werden konnte. Stellt man nämlich Opsonierungsversuche mit wirksamem Serum und unwirksamer Kontrollflüssigkeit an, verwendet aber Leukozyten, die abgetötet oder stark geschädigt sind, ohne zerstört zu sein (am schonendsten geschieht dies durch Erwärmen auf 50° C oder durch Chininvergiftung), so tritt eine Phagozytose begreiflicherweise nicht mehr auf. Man kann aber zuweilen doch einen Unterschied zwischen den Präparaten mit opsonierten und mit den

unveränderten Bakterien feststellen: die ersteren kleben in größerer Zahl den toten Leukozyten an. Man könnte das als eine *Heteroagglutination* bezeichnen und wir werden es, im Sinne der Ausführungen im fünften Abschnitt, als einen Ausdruck dafür ansehen, daß durch das Opsonieren die Oberflächenspannung der Bakterien verändert worden ist in dem Sinne, daß die Oberflächenspannung zwischen Leukozyten und Bakterien nun wesentlich kleiner geworden ist, als diejenige, die beide gegen die umgebende Flüssigkeit haben. Daß dadurch den lebenden, nicht erstarrten Leukozyten auch die Aufnahme der Bakterien sehr erleichtert wird, ist verständlich. Für die starke Phagozytose, die auch bei der Darbietung nur spärlicher opsonierter Bakterien eintritt, nimmt man aber allgemein noch einen zweiten Faktor an, nämlich einen positiven Chemotropismus der Leukozyten zu den opsonierten Bakterien, durch den die Leukozyten zu diesen hingelockt werden. Eindeutige Versuche, durch die eine positiv-chemotaktische Fernwirkung opsonierter Bakterien unmittelbar demonstriert wird, sind freilich noch nicht veröffentlicht worden. Nehmen wir aber diesen höchstwahrscheinlichen Vorgang als tatsächlich an, so muß er auf einem Konzentrationsgefälle irgend eines Stoffes in der die Bakterien umgebenden Flüssigkeit beruhen.

Wir sehen also, daß die opsonisch wirkenden Stoffe die Oberfläche der Bakterien verändern und in ihrer Umgebung ein Konzentrationsgefälle irgend eines Stoffes hervorrufen müssen. Das kann auf zweierlei Art bedingt sein: erstens durch eine Auslaugung der Bakterien, so daß sie von einer Schicht vorher in ihnen enthaltener Substanzen umgeben werden, und zweitens durch eine Adsorption von Serumbestandteilen an ihnen, wodurch sie von einer Schicht vorher in der Lösung verteilter Substanz umhüllt werden.

Die erstere Deutung hat besonders Neufeld vertreten, indem er die Opsonierung als eine unvollständige Bakteriolyse erklärte. Aber diese Erklärung trifft nicht für alle Fälle zu; man kann nämlich eine opsonische, d. h. die Phagozytose fördernde, Wirkung unter Bindung des wirksamen Prinzips des Normalserums auch gegenüber anorganischen, durchaus unlöslichen Partikelchen, vor allem kleinen Kohleteilchen (Ruß oder zerriebenem Graphit), darstellen, eine Wirkung, die sich nur quantitativ von der Bakterienopsonierung unterscheidet (W. Rosenthal). Hier können wir

uns nicht vorstellen, was für eine Substanz ausgelaugt werden sollte, wohl aber, daß das Serumkomplement, dessen Adsorption durch Kohle auch sonst bekannt ist, die Oberfläche der Kohleteilchen verändert. Übrigens schließen die beiden Vorstellungen einander durchaus nicht aus: der gleiche Effekt einer Veränderung der Oberflächenkräfte und eines chemotaktisch wirksamen Konzentrationsgefälles kann einmal durch den einen, das andere Mal durch den anderen Vorgang und auch durch beide zugleich bewirkt werden.

Nach diesen Erörterungen sind wir besser gerüstet, an die zweite Frage, ob die Opsonine und Bakteriotropine Serumstoffe besonderer Art, oder ob sie mit dem oder jenem der früher behandelten identisch seien, heranzutreten, als es die ersten Autoren waren, die diese Frage erwogen und darüber sehr widersprechende Meinungen gewannen. Der notwendige induktive Weg zur Entscheidung der Frage ist der, die Variationen in der Menge der opsonisch wirkenden Stoffe und der anderen Antistoffe zu vergleichen; bei einer Identität sollte man, wenn die Versuchsergebnisse in Kurvenform aufgezeichnet werden, ein Zusammenfallen oder doch strenges Parallelgehen dieser Kurven erwarten. Das ist nun in keinem Fall zu zeigen gelungen, aber auch dies negative Ergebnis kann nicht ohne weiteres die Besonderheit der Opsonine und Bakteriotropine erweisen aus folgenden Gründen.

Erstlich sind solche vergleichende Beobachtungen sehr schwer anzustellen, weil eine einzelne Bakterienart sich niemals gleichmäßig zu messenden Beobachtungen über die verschiedenen Wirkungen des Antiserums eignet. Zum Beispiel die Typhusbakterien, das klassische Objekt für Bakterizidie- und Agglutinationsversuche, sind sehr wenig für Phagozytoseversuche geeignet; denn unter der Einwirkung von Antiserum und Komplement verfallen sie so rasch der Bakteriolyse, daß eine Zählung der von den Leukozyten aufgenommenen Bakterien oder Bakterientrümmer gar nicht möglich ist. Daher kamen manche Forscher zu dem falschen Schluß, daß im Verlauf der Typhusinfektion und der Typhusimmunisierung die Opsoninwirkung verschwinde, während die Agglutinine und spezifischen bakteriolytischen Ambozeptoren sich außerordentlich mehrten. Untersuchungen, die von anderer Seite mit sehr stark verdünntem Serum angestellt wurden, erwiesen dann auch für den Typhus eine Mehrung der Bakteriotropine gleichzeitig mit

der Zunahme der anderen Antikörper. Nicht nur das Schwinden der Färbbarkeit bei der Bakteriolyse erschwert die Beobachtung, sondern auch der Vorgang der Agglutination kompliziert die Bedingungen der Phagozytose so, daß ihre genaue Messung unter solchen Umständen nicht durchführbar ist. Das gilt daher von allen leicht agglutinierbaren und von allen der Bakteriolyse unterworfenen Bakterien. Die klassischen Objekte von Wright und von Neufeld, Staphylokokken, Streptokokken und Tuberkelbazillen, sind nun aber umgekehrt solche, bei denen man eine Serumbakteriolyse nicht beobachten kann und die Agglutinationsversuche ebenfalls undurchführbar oder wenig genau sind.

Sollte sich nun aber auch ein Objekt finden, das sich einigermaßen zu allen drei Beobachtungsarten eignet, so dürften wir auch im Fall der Identität von zweien der hypothetischen Stoffe kein völliges Zusammenfallen der Kurven erwarten. Denn, wie schon ausgeführt wurde, sind Agglutination, Bakteriolyse und Phagozytose, die wir beobachten, immer sekundäre, von verschiedenartigen Nebenumständen abhängige Vorgänge, deren *eine* Voraussetzung nur die spezifische, durch das Serum bewirkte Veränderung der Bakterien ist. Daher kann auch ein gleicher Grad derselben Bakterienveränderung ein sehr verschiedenes Maß dieser Wirkungen bedingen.

Immerhin lassen es die Beobachtungen untunlich erscheinen, die opsonische Wirkung einfach auf die Bakteriolysine oder auf die Agglutinine zurückzuführen — um so weniger, als ganz für sich betrachtet, die phagozytosefördernden Substanzen sich schon als mannigfaltig erwiesen haben. Ähnlich wie bei der Vergleichung der Präzipitine und Agglutinine müssen wir uns mit einem non liquet bescheiden und können eine teilweise Identität der verschieden wirkenden Antistoffe als recht wahrscheinlich betrachten. Dabei ergibt sich dann aus der Gleichartigkeit ihrer Eigenschaften eine nahe Beziehung der Opsonine zu den bakteriolytischen komplexen Haptinen, der Bakteriotropine zu den Agglutininen. Und die starke phagozytosefördernde Wirkung aktiver Antisera können wir uns durch das Zusammenwirken verschiedenartiger gleichzeitiger Vorgänge, durch teilweise Bakteriolyse und durch Adsorption von Serumbestandteilen bedingt denken.

Da das aber alles nur Vermutungen sind, so wollen wir zur exakten Beschreibung des Beobachteten die besonderen Be-

zeichnungen für die phagozytosefördernden Stoffe beibehalten und nur von einer möglichen Identität der Opsonine und Bakteriotropine mit anderen Antikörpern reden.

XVIII. Die Bedeutung der Phagozytose, der Phagozyten und ihrer Enzyme.

Wir haben wiederholt, aber nur kurz den Streit berührt, welche Bedeutung die Phagozytose für die Verteidigung des Metazoenorganismus gegen die Infektionserreger besitze. Der Widerspruch gegen den entscheidenden Einfluß, den ihr schon immer Metschnikoff und dann Denys, Wright und Neufeld zusprachen, gipfelt in dem Satze, die Phagozyten seien nichts als die Totengräber, die die Leichen der gefallenen Feinde beseitigten, aber unfähig, einen frischen Feind anzugreifen.

Wir wollen zunächst feststellen, daß auch diese Funktion allein nicht unwesentlich wäre. Denn wir wissen, daß die toten Bakterienleiber gefährliche Giftstoffe, die Endotoxine, enthalten und daß auch an und für sich ungiftige Bakterienproteïne bei wiederholter Resorption dem Organismus durch Auslösung der Anaphylaxie gefährlich werden können. Nun geht aber unzweifelhaft in vielen Fällen innerhalb der Phagozyten nicht nur ein Transport, sondern auch eine Verdauung der Bakterienleiber, bis zu ihrem vollständigen Verschwinden für unsere Beobachtung, vor sich und wir dürfen, solange nicht der Gegenbeweis geführt ist, annehmen, daß mit dem vollständigen Ablauf der intrazellulären Verdauung das Bakterieneiweiß so weit abgebaut wird, daß sowohl die Endotoxine entgiftet, wie auch die Fähigkeit, als anaphylaktisches Antigen zu wirken, beseitigt werden, so daß andere, lebenswichtigere Zellen vor der Giftwirkung bewahrt bleiben.

Dafür, daß aber die polynukleären Leukozyten zwar nicht unveränderte, wohl aber noch lebenskräftige Kokken abzutöten vermögen, zeugen zunächst die im vorigen Abschnitt angeführten Versuche Neufelds an virulenten Streptokokken und Pneumokokken. Eine solche Versuchsreihe kann nicht widerlegt werden durch den negativen Ausfall von Versuchen mit anderen Bakterien, bei denen eine wesentliche Leukozytenwirkung nicht hervortritt —

entweder weil das opsonische Serum auch ohne sie nach entsprechender Zeit bakterizid wirkt oder weil die gefressenen Bakterien sich noch als vermehrungsfähig erweisen. Wir müssen uns vor allem die große Verschiedenheit der Bakterien gegenwärtig halten, die öfters schon der Serumbakteriolyse leicht unterliegen, zuweilen auch den Verdauungsenzymen der Zellen widerstehen. Ein Teil der Versuche, die letzteres erweisen sollen, leidet übrigens an dem Fehler, daß die Beobachtung bis zur prüfenden Plattenaussaat nicht lange genug ausgedehnt wurde. Denn wir dürfen nicht erwarten, daß das Optimum der intrazellulären Abtötung ebenso wie das der bakteriziden Serumwirkung nach wenigen Stunden erreicht sei.

Das Gegenteil wird sehr wahrscheinlich gemacht durch die Erfahrung von Pettersson, Much u. a., die durch Extraktion aus toten Leukozyten bakterienabtötende Stoffe dargestellt haben, und zwar zweierlei Art: erstens alkohollösliche, durch Erhitzen auf 100° nicht beeinflußte, die anscheinend von geringerer Bedeutung sind, und zweitens alkoholunlösliche, durch Erhitzen zerstörbare und gegenüber den Bakterien sehr wirksame Stoffe, die Pettersson als *Endolysine* bezeichnet. Diese ähneln in vieler Beziehung dem Buchnerschen *Alexin*, ihre Wirkung wird durch spezifische Ambozeptoren sehr verstärkt. Es ist aber das Verdienst Petterssons, gezeigt zu haben, daß und wie sie sich von dem Komplement unterscheiden: erstlich dadurch, daß ihre Inaktivierungstemperatur beträchtlich höher liegt, und zweitens durch den zeitlichen Verlauf ihrer Wirksamkeit: sie wirken viel langsamer als das Serumalexin und die spezifischen Bakteriolysine, aber die Wirkung ist dafür eine viel länger dauernde, ihr Maximum, vollständige Abtötung der dargebotenen Bakterien, kann viel später erreicht werden. Es sei bemerkt, daß durch diese Untersuchungen den älteren Beweisführungen für die Herkunft des Komplements aus den weißen Blutkörperchen die Beweiskraft genommen wird; denn sie sind alle nicht unter solchen Bedingungen angestellt worden, daß wir entscheiden könnten, ob die bakteriziden Leukozytenstoffe, die für Komplement angesehen wurden, nicht Endolysine in Petterssons Sinne gewesen seien. Und neueste Beobachtungen, die zeigen, daß der Komplementgehalt des Serums völlig unabhängig ist von der Zahl der Leukozyten, von ihrer Zerstörung oder ihrer Neubildung, scheinen diese Annahme, daß das Komple-

ment ein Produkt der Leukozyten oder ihnen nahe verwandter Zellen sei, gänzlich zu widerlegen.

Diese Endolysine sind aber nicht die einzigen wirksamen Enzyme der Leukozyten. Sie lassen sich nur nach der, wenn auch chemisch möglichst schonenden, Abtötung der Leukozyten aus ihnen extrahieren, weshalb sie eben in Anlehnung an die Definition der Endotoxine als Endolysine bezeichnet wurden. Nun wurde aber von M. Gruber und seinen Schülern beobachtet, daß Leukozyten auch bakteriolytische Enzyme zu sezernieren vermögen: die Leukozyten mancher Tiere sind im allgemeinen nicht befähigt, Milzbrandbazillen zu fressen und endozellulär zu vernichten, aber sie lagern sich den eingeimpften und lebhaft wachsenden Milzbrandfäden an und verändern diese, wenigstens stellenweise, derart, daß sie ihre Färbbarkeit verlieren und teilweise aufgelöst werden. Schneider gelang es dann, überlebende Leukozyten zur Sekretion wirksamer Stoffe anzuregen, und zwar durch Aufschwemmung in stark (20 fach) mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Blutserum, das ebensogut vorher inaktiviert sein konnte; daß es sich dabei um eine Sekretion, nicht um eine passive Extraktion handelt, geht anscheinend aus dem Einfluß der Kohlensäuresättigung dieser Flüssigkeit hervor: die dadurch narkotisierten Leukozyten geben keine wirksamen Stoffe ab. Die dann nach Abschleudern der Leukozyten in der Lösung zurückbleibenden bakteriziden Stoffe fand Schneider nun mit keinem der vorher bekannten identisch: sie sind nicht komplex gebaut, gegen Erhitzen widerstandsfähiger als das Buchnersche Serumalexin, werden durch spezifische Ambozeptoren nicht in ihrer Wirksamkeit gesteigert (wodurch sie sich auch von den gleichzeitig beschriebenen Endolysinen Pettersons unterscheiden), wirken auch weder hämolytisch noch opsonisch; in gewissem Maße scheinen sie spezifisch zu sein, da die unter wechselnden Bedingungen aus den gleichen Leukozyten extrahierten Stoffe auf verschiedene Bakterienarten nicht in der gleichen Stufenfolge wirkten. Schneider nannte diese Leukozytensekrete *Leukine*; er konnte sie nicht im normalen Blutserum oder der normalen Lymphe nachweisen, wohl aber in der Flüssigkeit des entzündlichen und des Stauungsödems. Von dem tryptischen Ferment der Leukozyten scheinen sie ebenfalls verschieden zu sein, denn dieses hat sich in darauf gerichteten Versuchen als unwirksam gegenüber lebenden Bakterien

erwiesen, während es tote, wie andere Eiweißkörper bei schwach alkalischer Reaktion zu verdauen vermag.

In neuerer Zeit hat sich besonders E. Weil mit der Wirkung der Leukozyten auf verschiedene Bakterienarten beschäftigt und gefunden, daß hier mannigfaltige Verhältnisse vorliegen und man von keinem Einzelfall auf den gleichen Mechanismus in einem anderen Falle schließen dürfe. Er fand unter anderem, daß auch die toten Leukozyten zuweilen nur im Kontakt mit den Bakterien, nicht durch extrahierbare Stoffe, diese abtöten und daß in anderen Fällen die Bakterien selbst als Reiz auf die lebenden Leukozyten wirken müßten, um sie zur Sekretion der wirksamen Stoffe anzuregen; wieder in anderen Fällen trete die Bakterienabtötung nur durch Zusammenwirken von Serum- und Leukozytenstoffen ein, wobei aber weder die alte Annahme, daß die Leukozyten das Komplement zu den bakteriolytischen Ambozeptoren lieferten, noch daß sie die opsonierten Bakterien fräßen, zutreffe. In solchem Falle spricht er von *leukotaktischen* Serumstoffen, die die Leukozytenwirkung bedingen. Alle Arten der bakteriziden Leukozytenwirkung, die ohne Phagozytose erfolgt, bezeichnet er als *aphagozide Leukozytenwirkung* oder kurz als *Aphagozidie.*

An dieser Stelle sei noch ein enzymartig auf bestimmte Bakterien einwirkender Stoff erwähnt: Gruber und seine Schüler fanden, daß die Blutplättchen Milzbrandbazillen zu schädigen vermögen, ja daß Aufschwemmungen von Blutplättchen große Mengen frischer Bazillen völlig abtöten können; sie nehmen an, daß es sich auch hier um ein Sekret der lebenden Plättchen handle, das sie *Plakanthrakozidin* benannt haben, zur Unterscheidung von dem ebenso wirkenden Leukozytenprodukt *Leukanthrakozidin* (das zu den später von Schneider als *Leukine* bezeichneten Stoffen gehört). Auch das Plakanthrakozidin ist von dem Komplement und allen bisher besprochenen bakteriziden Stoffen zu unterscheiden. Eine Wirksamkeit der Blutplättchen gegenüber anderen Bakterien als Milzbrandbazillen ist bisher noch nicht festgestellt worden.

Wir sehen also, daß die bakterizide Wirkung des Blutes auf dem Zusammenwirken einer ganzen Zahl einzelner Faktoren beruht, und daß ebenso wie die Buchnersche Alexin-, auch die ursprüngliche Metschnikoffsche Phagozytentheorie eine viel zu einfache Hypothese war, um den tatsächlichen Verhältnissen gerecht zu werden. Bemerkenswert ist, daß in diesem Teilgebiet die Er-

fahrung zur Annahme einer Mehrzahl ähnlich wirkender, miteinander konkurrierender Stoffe geführt hat, ganz ähnlich wie es Ehrlich für die Antikörper des Serums annimmt, während die Untersuchungen ganz unabhängig von seinen Hypothesen, zum Teil in bewußtem Gegensatz zu ihnen unternommen wurden.

Diese Mannigfaltigkeit der gegen Bakterien wirksamen Leukozytenstoffe spricht auch dagegen, die Phagozytose als ein unwesentliches Moment im Kampf der Metazoen gegen die Infektionserreger anzusehen. Wollen wir aber ihre Bedeutung richtig abschätzen, so dürfen wir nicht vergessen, daß die polymorphkernigen Leukozyten, die wir bisher allein berücksichtigt haben, weil sie fast ausschließlich zu den Untersuchungen gedient haben, durchaus nicht die einzigen und vielleicht nicht die mächtigsten Phagozyten sind. Metschnikoff hat schon in seinen ersten Arbeiten Mikrophagen und Makrophagen unterschieden; die Mikrophagen, die polymorphkernigen Leukozyten, richten ihre Freßtätigkeit hauptsächlich gegen Bakterien und anorganische Teilchen, wie Tusche. Die Makrophagen, die großen Lymphozyten und amöboiden Endothelien der Bauchhöhle, insbesondere des Netzes, dagegen hauptsächlich gegen größere artfremde Zellen, wie Erythrozyten anderer Tierarten, und gegen geschädigte Zellen und ihre Trümmer aus dem eigenen Körper. Dieser Unterschied ist aber nicht durchgreifend; so sieht man in Phagozytoseversuchen im Glase vereinzelte Bakterien auch in die großen Lymphozyten aufgenommen, freilich immer nur wenige im Vergleich zu den zahlreichen von den Mikrophagen gefressenen. Für manche Bakterienarten, nämlich die Tuberkelbazillen, ist dies Verhältnis schon ein anderes, die Beteiligung der Makrophagen wesentlicher. Im Tierkörper aber treten noch ganz andere Zellarten in Tätigkeit, als wir in unseren Versuchen in vitro benutzen können. Manche Endothelien, so besonders die Kupfferschen Sternzellen der Leber, scheinen in erster Linie die Aufgabe zu haben, im Blute kreisende Fremdkörperchen abzufangen, und so finden wir sie auch bei Überschwemmung des Blutes mit Bakterien nach dem Tode der Tiere mit solchen überladen; Ähnliches kann man aber auch nicht selten an anderen Gefäßendothelien, z. B. des Herzens, der Kapillaren und Arteriolen der Niere, der Lunge beobachten. Freilich ist es schwer zu entscheiden, wie weit es sich dabei um eine aktive Phagozytose, wie weit um ein Anheften der Bakterien an den

dünnen Zellamellen handelt, ob der Vorgang zum Nutzen des Metazoons zu einer Schädigung der Bakterien führt oder im Gegenteil diese an den Endothelzellen den günstigsten Nährboden finden. Dies ist besonders schwer zu beurteilen bei dem genannten Beobachtungsmaterial, bei dem regelmäßig der Kampf zuungunsten des Wirtes entschieden und das Gefäßsystem mit Bakterien überschwemmt ist. Aber gerade wenn wir annehmen, daß in früheren Stadien der Erkrankung die Sache umgekehrt steht und die Gefäßendothelien einzelne im Blutstrom kreisende Bakterien abzufangen und zu vernichten vermögen, so können wir doch kaum hoffen, dafür etwa durch Tötung und Untersuchung der Versuchstiere in früheren Stadien der Infektion einen sicheren Beweis zu erbringen, weil wir auch so den Vorgang selbst doch nicht beobachten können und die in den Endothelien gerade vorhandenen und nachweisbaren Bakterien dann in jedem Zeitpunkt nur sehr spärlich sein werden. Endlich wissen wir, daß auch in der Cutis und im Bindegewebe überhaupt zur Phagozytose befähigte Zellen vorkommen, die bei Entzündungszuständen an Zahl sehr zunehmen; freilich ist es noch strittig, ob diese dann nur eingewanderte farblose Blutkörperchen oder ob sie amöboide Gewebszellen sind.

Mit der Bedeutung dieser Gewebsphagozyten bei der Infektion und den Bedingungen ihrer Freßtätigkeit beschäftigen sich nur wenige Untersuchungen; ihre Autoren, die Engländer Briscoe und Buxton, kamen zu der Ansicht, daß die Tätigkeit dieser Zellen etwa ebenso lebhaft wie die der Leukozyten, daß der Einfluß des Opsonins der gleiche und daß die Fähigkeit zur Verdauung der aufgenommenen Bakterien mindestens ebenso groß sei.

Damit sind wir wieder zu dem Kernpunkt der Frage, dem weiteren Schicksal der in die Zellen aufgenommenen Bakterien gelangt. Es ist ein verschiedenes, einmal nach der Art der Bakterien und der Phagozyten, nach der Menge der in die Einzelzelle aufgenommenen Mikroorganismen und endlich nach dem Zustand von diesen vor der Aufnahme. Wir können bei Versuchen im Glase wie am lebenden Tiere beobachten, ebensowohl, daß die aufgenommenen Bakterien rasch ihren glatten Kontur und ihre Färbbarkeit verlieren und bald nicht mehr sicher zu erkennen sind, wie daß sie ganz unverändert bleiben und sich innerhalb der Zellen vermehren. Augenscheinlich sind manche virulente Bakterienarten besonders an das Leben innerhalb der Phagozyten

angepaßt — so die Gonokokken, manche Staphylokokken, die Tuberkelbazillen. Bei der langsamen Vermehrung dieser letzteren kann man freilich nur indirekt schließen, daß auch die innerhalb von Phagozyten liegenden Stäbchen der Verbreitung der Infektion im Körper dienen, aber die vollständige Phagozytose der in das Blut und die Körperhöhlen eingeführten Tuberkelbazillen und die gleichwohl folgende Infektion und Verbreitung, auch besonders auf dem Lymphwege, lassen nur diese Deutung zu. Bei den Kokken sehen wir dagegen, wie die Vermehrung derselben innerhalb der Leukozyten diese schädigt: oft scheinen sich hier annähernd gleichwertige Gegner gegenüberzustehen, und wir finden im Eiter massenhaft die Leichen beider Parteien; die Entscheidung hängt dabei von der Zahl und dem Ersatz der Kämpfer — also der Geschwindigkeit der Bakterienvermehrung und dem Zuströmen frischer Leukozyten ab; daß aber auch unter ungünstigen Umständen, wenn der einzelne Phagozyt zugrunde geht, die Phagozytose noch ein mächtiges Verteidigungsmittel des Organismus bleibt, lehrt uns die mechanische Elimination der mit Bakterien beladenen Eiterkörperchen, z. B. bei der Blenorrhoe und bei aufbrechenden Abszessen, die meist zu einer langsamen Heilung führt.

XIX. Die Variabilität und die Abwehrmittel der Bakterien. Virulenzbegriff und Aggressintheorie.

Wir haben eine große Anzahl von Immunstoffen kennen gelernt, die die warmblütigen Tiere auf spezifische Reize hin zu bilden vermögen, und sind zuletzt wieder zu der Erörterung des wichtigsten Kapitels der Immunitätslehre, der Reaktion auf eingedrungene Parasiten und ihre Zweckmäßigkeit zur Abwehr und Heilung von Infektionskrankheiten zurückgekehrt. Dabei haben wir bisher die krankheitserregenden Eigenschaften dieser Parasiten als etwas Gegebenes und Unveränderliches angesehen; nur im allerersten Abschnitt haben wir kurz berührt, daß auch die Bakterien einer Art verschiedene Grade der Gefährlichkeit besitzen können, die wir als ihre Virulenz bezeichnen. In der Tat ist diese eine sehr variable Eigenschaft, die fast immer auch im Verlauf einer Infektionskrankheit sich ändert. Es wird für das Ver-

ständnis des Verlaufes einer Infektionskrankheit wie für den Begriff der Immunität gleich nützlich sein, wenn wir diese Dinge nun von der entgegengesetzten Seite betrachten und fragen, einmal, worauf denn die Virulenz der Mikroparasiten beruht, und zweitens, ob nicht auch bei diesen Veränderungen vorkommen, die unter den Begriff der Immunität fallen.

Wenn wir mit *Virulenz* die Gefährlichkeit eines Bakteriums bezeichnen, so müssen wir darüber im klaren sein, daß das ein in doppelter Hinsicht spezifischer Begriff ist. Wir können nämlich die Virulenz immer nur feststellen als die Eigenschaft eines bestimmten Bakteriums gegenüber einer bestimmten Tierart. Dasselbe Bakterium, das gegenüber der einen Tierart die höchste Virulenz besitzt, kann für eine andere vollständig avirulent sein und umgekehrt. Weiterhin aber müssen wir uns auch davor hüten, die Virulenz im ursprünglichen Sinne des Wortes mit Giftgehalt gleichzusetzen. Es gibt Bakterien, die außerordentlich giftig sind, aber doch innerhalb des Körpers keine Gelegenheit zur Vermehrung und Giftproduktion finden und deshalb nur unter ganz besonderen Umständen gefährlich werden. Umgekehrt können wir in manchen der allergefährlichsten Bakterien einen Giftgehalt gar nicht nachweisen. Deshalb hat Kruse, um derartige Mißverständnisse auszuschließen, für Virulenz den Ausdruck *Infektiosität* vorgeschlagen; die Mehrzahl der Autoren hat jedoch den älteren Ausdruck beibehalten.

Zu den für den Menschen gefährlichen Bakterien, die gar nicht infektiös sind, gehört der Bacillus botulinus, der Erreger der Wurstvergiftung. Schon durch die Temperaturverhältnisse ist eine Vermehrung und Giftproduktion des Bacillus botulinus innerhalb des menschlichen Körpers ausgeschlossen, da er nur bei Wärmegraden gedeiht, die unter der Körpertemperatur liegen. Die Wurstvergiftungen kommen daher nur dann zustande, wenn in den betreffenden Nahrungsmitteln, in geräuchertem Fleisch oder innerhalb von Konservenbüchsen, sich der Bacillus botulinus in großen Mengen vermehrt und sein Gift produziert hat. Dieses Gift ist ein echtes Toxin, das ausnahmsweise unzerstört resorbiert wird. Mit dem Nahrungsmittel in genügender Menge eingeführt, bewirkt es tödliche Vergiftungen, auch bei einer großen Anzahl von Menschen, die dieselbe Nahrung genossen haben. Eine Vermehrung des Bacillus botulinus im Organismus und seine Weiterverbreitung

durch die Erkrankten tritt aber bei diesen Fällen, die reine Vergiftungen sind, nicht ein.

In gewisser Beziehung ähnlich wirken der Erreger des Starrkrampfes, der Tetanusbazillus, und der Diphtheriebazillus. Beide produzieren außerordentlich wirksame Toxine und beide vermögen fast nicht, sich innerhalb der lebenden Körpergewebe auszubreiten und stark zu wuchern. Im Gegensatz zum Bacillus botulinus vermögen sie aber an einzelnen Orten des Körpers, vielleicht nur wenn andere Schädigungen vorangegangen waren, wie das wenigstens für den Tetanusbazillus sicher gilt, sich festzusetzen und in beschränktem Maße zu vermehren. Aber auch bei diesem beschränkten Gedeihen können sie den Organismus so mit ihrem Gift überschwemmen, daß sie tödlich wirken. Sie sind also zwar nur mäßig infektiös, aber höchst giftig. Den schärfsten Gegensatz zu ihnen bildet der Milzbrandbazillus, dessen absolute Infektiosität gegenüber manchen Tierspezies wir schon im ersten Kapitel kennen lernten, bei dem sich aber keine Spur von Giftwirkung nachweisen läßt.

Wir können also Infektiosität oder Virulenz dahin definieren, daß es die Fähigkeit der Mikroorganismen sei, sich im Tierkörper zu vermehren und auszubreiten. Auch unter den Bakterien besitzen nur wenige Arten diese Eigenschaft, durch die sie zu echten Parasiten gestempelt werden. Eine sehr große Zahl von Bakterien gedeiht vortrefflich in toter organischer Substanz, und zwar auch unter den gleichen physikalischen und chemischen Bedingungen, wie z. B. Temperatur, Sauerstoffspannung, wie sie im lebenden Körper herrschen, und sie vermögen gleichwohl in diesem nicht zu existieren; wir finden die Gewebe und Säfte gesunder Tiere regelmäßig keimfrei, während sie gleich nach dem Tode den verschiedensten Mikroorganismen, vor allem Bakterien, den günstigsten Nährboden bieten. Die Ursache für dies verschiedene Verhalten der lebenden und der toten Gewebe können wir noch nicht erschöpfend angeben; zum großen Teil beruht es auf der Summe der bakterienfeindlichen Wirkung der Körpersäfte und der Zellen, die wir schon untersucht haben, es spielen aber wahrscheinlich auch noch andere Momente mit, z. B. der Wettbewerb der lebenden Gewebszellen um die gelösten Nährstoffe, wie P. Ehrlich ausgeführt hat. Wenn sich also Mikroorganismen in diesem Wettbewerbe und gegen die Abwehrmittel des Körpers zu behaupten vermögen, so

müssen es besondere Eigenschaften sein, die diese *Infektiosität* bedingen. In diesem Ausdruck liegt aber nicht nur der Begriff, daß sie imstande sind, sich innerhalb eines anderen Lebewesens zu vermehren, sondern auch der, bei diesem Krankheitserscheinungen auszulösen. Das ist auch in der Regel der Fall: nicht nur bei den Mikroorganismen, die Gifte sezernieren, wie wir eben sahen, sondern auch bei solchen, bei denen der Nachweis eines spezifischen Giftes durchaus nicht gelingt. Im 12. und im 16. Abschnitt, bei den Schutzfermenten Abderhaldens und bei der Anaphylaxie, haben wir erörtert, daß jede dem Organismus fremdartige Substanz, die in das Blut oder die Gewebe gelangt, Störungen in den normalen Lebensvorgängen hervorrufen muß. Nun kann aber kein Mikroorganismus vegetieren, ohne körperfremde Stoffwechselprodukte zu erzeugen; und wenn Mikroorganismen innerhalb des Körpers zugrunde gehen, weil sie ihre Ernährungsbedingungen nicht finden oder den Abwehrkräften des Metazoon erliegen, so kommen nur um so mehr und um so differenziertere, körperfremde Stoffe zur Lösung. Es ist also nicht auffallend, daß alle, auch die nicht nachweislich giftigen Mikroorganismen, die in das Blut oder die Gewebe gelangen und sich dort zu vermehren vermögen, Krankheitserscheinungen auslösen, sondern daß es hiervon, wenn auch seltene, Ausnahmen gibt. Wir finden, daß bestimmte Bakterien und Protozoenarten sich längere Zeit innerhalb des Körpers bestimmter Tiere lebend erhalten und in beschränktem Maße vermehren können, ohne daß wir an den Wirten Krankheitserscheinungen beobachten; meist ist aber eine, wenn auch nur leichte, Infektionskrankheit diesem Zustande gegenseitiger Anpassung, den wir als die vollkommenste Form des Parasitismus betrachten können, vorhergegangen. Deshalb wollen wir auch diese Ausnahmefälle unter die Infektiosität mit einbegreifen.

Wir haben bisher ausdrücklich vom Parasitismus innerhalb der Gewebe und Gewebssäfte gesprochen; sehr viele Mikroorganismen parasitieren nun aber zwar im Körper, aber nicht innerhalb der Gewebe, sondern in dem Verdauungstraktus oder anderen mit Schleimhaut bekleideten und mit der Außenwelt kommunizierenden Höhlen; man hat diese auch als „innere Oberfläche" der Tiere bezeichnet, um sie vom eigentlichen Körperinneren zu trennen, denn infolge der biologischen Eigenschaften der Schleimhäute werden in ihnen befindliche Stoffe nur mit Auswahl unver-

ändert resorbiert. Dementsprechend sind auch die Beziehungen zwischen dort vegetierenden Mikroorganismen und dem Wirt viel lockerere: viele Mikroorganismen, die gar nicht ins Körperinnere eindringen können, finden dort vortreffliche Lebensbedingungen, ja sie können ausschließlich auf diese Wohnstätte angewiesene Parasiten sein und ihre Anwesenheit braucht beim Wirtstier keinerlei Reaktion hervorzurufen. Krankheitserregend wirken sie nur, wenn sie entweder spezifische, durch die betreffenden Schleimhäute resorbierbare Gifte produzieren oder wenn irgend eine Schädigung der Schleimhäute abnormerweise die Resorption ihrer Stoffwechselprodukte herbeiführt. Auf diese Weise können z. B. Diphtherie- oder Ruhrbazillen ebensowohl als höchst gefährliche Krankheitserreger wie als scheinbar harmlose Parasiten der Rachenhöhle bzw. des Dickdarms vegetieren. Je nach den Eigenschaften der betreffenden Schleimhäute wie nach der Virulenz der Mikroorganismen gibt es nun alle Übergänge von den durchaus ungefährlichen bis zu den infektiösen Parasiten, die sich selbst den Weg durch die Schleimhaut oder äußere Haut in die Gewebe bahnen.

Kruse hat versucht, die Virulenz in bestimmte Stufen einzuteilen. Er bezeichnet als den höchsten Grad der Virulenz jene Fälle, in denen auch außerordentlich kleine, in den Organismus eingeführte Mengen des Infektionserregers eine allgemeine Überschwemmung des ganzen Kreislaufs mit demselben herbeiführen, eine Septichämie. Als Beispiel dienen Milzbrand und Pest. Bei einem geringeren Grade der Virulenz führen kleine, dem Organismus eingeimpfte Mengen des Krankheitserregers zunächst eine Lokalaffektion herbei, von der aus sich aber innerhalb des Organismus Metastasen entwickeln, d. h. es werden Bakterien durch den Kreislauf oder den Lymphstrom von dem ersten Krankheitsherd aus verschleppt, sie vermögen sich aber nicht innerhalb der allgemeinen Säftemasse unbegrenzt zu vermehren, werden andererseits auch nicht innerhalb derselben vollständig abgetötet, sondern werden lebend in einzelnen dazu mehr disponierten Organen abgesiebt und geben hier zu neuen Krankheitsherden Anlaß. Bei diesem zweiten Grade der Virulenz sollen größere auf einmal eingeführte Bakterienmengen auch noch unmittelbar zu einer Septichämie führen. Als Beispiel für diesen zweiten Grad wählte Kruse den Rotz bei Feldmäusen. Auch virulente Tuberkel-

bazillen gegenüber Meerschweinchen gehören zu diesem Grade. Bei dem dritten Grade der Virulenz sollen kleine Bakterienmengen nur noch eine Lokalaffektion hervorrufen, die nach kürzerem oder längerem Verlauf zur Heilung gelangt. Um Metastasen hervorzurufen, muß in diesen Fällen die Impfmenge schon größer sein, und nur bei sehr großer Impfmenge tritt auch bei diesem dritten Grade noch eine allgemeine Septichämie ein. Ein Beispiel wären die Pneumokokken- und Streptokokkeninfektionen beim Kaninchen. Der vierte Grad der Infektiosität wäre dann, daß kleine Bakterienmengen überhaupt nicht mehr zur Vermehrung innerhalb des Organismus gelangen, daß aber größere infizierende Mengen Lokalerkrankungen und an diese anschließend auch noch Metastasen erzeugen. Beim fünften Grade endlich können auch große Impfmengen nur noch einen lokalen Krankheitsherd hervorrufen, eine Weiterverbreitung im Organismus tritt nie ein, und als sechster Grad wäre der vollständige Mangel von Infektiosität zu bezeichnen, bei dem es überhaupt nicht zu einer Vermehrung innerhalb des Organismus kommen kann, höchstens, wie oben vom Bacillus botulinus gezeigt, zu einer Vergiftung durch die schon vorher gebildeten giftigen Bestandteile.

Aber auch dieses Schema, das alle möglichen Grade zu umfassen scheint, dafür aber als Beispiele nur experimentelle Infektionen durch Impfung, nicht durch Fütterung, anführt, ist unzulänglich, um alle einzelnen Fälle zu klassifizieren, einmal, weil weder der Wirtsorganismus noch die Parasiten im Verlauf einer Infektion unverändert bleiben, sondern beide während des Krankheitsprozesses ihre Eigenschaften ändern, der eine Immunität oder auch Überempfindlichkeit erlangt, die anderen ihre Virulenz steigern oder auch verlieren. Infolgedessen kann es bei Infektionen, die anfangs lokal oder mit geringen Metastasen verliefen, im einen Falle zum Schluß zu einer schweren Allgemeinerkrankung, im anderen Falle zu einer vollständigen Ausheilung kommen. Außerdem sind aber auch die Eigenschaften der Mikroparasiten, durch die sie einerseits schädigend wirken und durch die sie sich andererseits zu behaupten vermögen, und die Krankheitserscheinungen, die sie hervorrufen, zu verschiedenartig, um ihre Ordnung in eine solche einfache Reihe zu ermöglichen.

Um eine Fortbildung dieser Betrachtungen hat sich insbesondere Bail verdient gemacht in zahlreichen Untersuchungen,

die er selbst und seine Mitarbeiter, insbesondere E. Weil, unternahmen. Ein Hauptausgangspunkt dieser Untersuchungen war die so sehr verschiedene Resistenz oder natürliche Immunität verschiedener Tierarten gegenüber dem Milzbrandbazillus, eine Frage, die auch heute noch lange nicht geklärt ist. Bail sah, daß diese Unterschiede weder durch Annahme bakterizider noch antitoxischer Antikörper zu erklären seien, und versuchte deshalb, die Betrachtungsweise umzukehren. Die Fähigkeit, sich innerhalb des Tierkörpers zu vermehren, den natürlichen Schutzkräften zu widerstehen, sah er als eine besondere Eigenschaft an, die alle Krankheitserreger vor den gewöhnlichen Saprophyten voraus haben müssen. Diese Fähigkeit bezeichnete er als *Aggressivität*, ein Begriff, bei dem die Giftigkeit oder Krankheitserregung als unwesentlich nicht berücksichtigt werden sollten. Nach dem Beispiel Ehrlichs versuchte er dann, „den Begriff Aggressivität zu materialisieren", wie er sich ausdrückt, d. h. er suchte Substanzen aufzufinden, die die Eigenschaft haben, die Existenz der Bakterien innerhalb eines Warmblüters zu ermöglichen oder zu fördern. Und es gelang ihm, solche Substanzen, die er *Aggressine* nennt, nachzuweisen, und zwar in den Exsudaten, die bei der lokalen Wucherung von Bakterien im Tierkörper entstehen, also bei Tierversuchen, in denen die mäßig virulenten Bakterien in eine Körperhöhle, Bauch- oder Brusthöhle, verimpft waren. Die infektionsfördernde Wirkung dieser Exsudate suchte er durch zwei Versuchsanordnungen zu beweisen, die er die Grundversuche der Aggressintheorie nennt. Im ersten Grundversuche macht er derartige aus einem infizierten Tiere gewonnene Exsudate durch Filtration steril und impft sie zugleich mit kleinen, an und für sich wenig wirksamen Bakterienmengen anderen Tieren ein. Sie vermögen dann, je nach Eigenschaften und Menge der mitverimpften Bakterien, entweder nicht tödliche Bakterienmengen zu tödlichen zu machen, oder die Krankheitserscheinungen zu steigern und zu beschleunigen, also die Bakterien infektiöser zu machen. Und nach dem zweiten Grundversuche soll es durch die Einimpfung solcher Exsudate allein gelingen, eine neue, besonders wirksame Art von Immunität zu erzeugen.

Das Wichtigste bei den Bailschen Versuchen ist unzweifelhaft der Erfolg, daß sich auf diese von ihm angegebene Art eine Immunität herbeiführen läßt, insbesondere bei hochempfänglichen

Tieren gegenüber Bakterien, die für sie den allerhöchsten Grad der Virulenz, den ersten Grad von Kruse, besitzen, z. B. bei Kaninchen gegenüber Hühnercholera, Schweineseuche und anderen Bakterien aus der Gruppe der Erreger der hämorrhagischen Septichämie. Im übrigen haben die Bailschen Theorien nicht viel Zustimmung gefunden. Zwar auch sein erster Grundversuch, der lehrt, daß in den Exsudaten infektionsbefördernde Stoffe enthalten sind, wird allgemein bestätigt, aber die Bailsche Anschauung, daß diese Stoffe, die Aggressine, von besonderer Art und gänzlich verschieden von den bisher behandelten Bakterienprodukten seien, ist nicht durchgedrungen. Bail führt zweierlei als Beweis für seine Meinung an, erstlich, daß diese Exsudate an und für sich durchaus nicht toxisch seien, und zweitens, daß derartige nichttoxische, infektionsbefördernde Stoffe nur innerhalb solcher Exsudate gefunden würden, aber sich nicht außerhalb des Tierkörpers aus den Bakterien darstellen ließen; er nimmt nämlich an, daß das nichttoxische und spezifisch die Schutzkräfte des Organismus lähmende Aggressin von den Bakterien nur produziert werde auf Reize hin, die von dem Wirtsorganismus ausgehen. Andere Forscher aber haben einerseits die aggressiven Exsudate nicht völlig ungiftig gefunden und haben andererseits aus künstlichen Bakterienkulturen durch verschiedene Formen der Extraktion und der Autolyse keimfreie Lösungen dargestellt, die ebenfalls keine oder nur geringe toxische Wirkungen entfalten, aber in der gleichen Weise infektionsbefördernd wirken, wenn man sie mit sehr kleinen Mengen der Bakterien zugleich einimpft, wie die Bailschen aggressiven Exsudate. Solche Lösungen hat man als *künstliche Aggressine* bezeichnet, und mit ihnen ist auch der zweite Grundversuch, nämlich die Erzielung einer Immunität gegenüber späterer Einimpfung der lebenden hochvirulenten Bakterien, gelungen.

Man kann daher die Versuche Bails auch ohne Annahme besonderer Aggressine erklären, indem man annimmt, daß in den aggressiven Exsudaten gelöste Leibessubstanz und Stoffwechselprodukte der Bakterien enthalten seien, die zwar an und für sich kaum giftig wirken, wohl aber die Verteidigungsmittel des Organismus gegenüber den Bakterien lahmlegen, und zwar auf verschiedene Weise. Die bakterizide Serumwirkung kann sowohl durch Absättigung der spezifischen Ambozeptoren durch gelöstes

Antigen, wie durch Komplementbindung an solche Antigen-Antikörperkomplexe gehemmt werden. Ebenso aber auch die Phagozytose, soweit sie durch eine Opsonin- oder Bakteriotropinwirkung bedingt ist. Gegen die Phagozytose besitzen viele Bakterien aber noch mannigfache andere Abwehrmittel. So hat man aus virulenten Staphylo- und Streptokokken Stoffe gewonnen, die für den höheren Organismus als Ganzes zwar keine sehr gefährlichen Gifte darstellen, aber schon in sehr geringen Dosen die Leukozyten lähmen und bei längerer Einwirkung ihren Zerfall herbeiführen. Man hat sie daher *Leukozidine* benannt mit einem ihre Herkunft bezeichnenden Zusatz, z. B. *Staphyloleukozidin*. Man muß sich hüten, sie mit den ähnlich benannten bakteriziden Leukozytenstoffen, den im vorigen Abschnitt behandelten *Leukinen* Schneiders, z. B. dem *Leukanthrakozidin*, zu verwechseln. Ob die aggressive Bedeutung dieser Leukozidine mehr auf der Verhinderung der Phagozytose beruht oder darauf, daß sie nach der Aufnahme der Bakterien in die Leukozyten diese so schädigen, daß sie zerfallen und die vermehrten Kokken wieder freilassen, ist noch nicht bekannt. Dagegen haben die Sekrete und Leibessubstanzen der Bakterien und Vibrionen aus der Typhus- und der Choleragruppe, mit denen Bail viel experimentierte, in stärkerer Konzentration sicher negativchemotaktische und lähmende Wirkung auf die Phagozyten und verhindern so die Phagozytose.

Eine andere Kokkenart, nämlich die Fränkelschen Pneumokokken, produziert noch spezifischere Schutzstoffe. Wir kennen von ihr avirulente, künstlich fortgezüchtete Stämme und höchstvirulente, frisch aus dem Tierkörper isolierte. Erstere werden durch Normalserum vom Menschen und von Versuchstieren opsoniert und dann reichlich von den Phagozyten gefressen; letztere binden das Serumopsonin nicht und werden nicht von den Leukozyten aufgenommen. Wie nun amerikanische und russische Forscher (Rosenow, Tschistowitsch und Jurewitsch) unabhängig voneinander gefunden haben, beruht diese Verhinderung der Opsonierung auf einem von den virulenten Kokken gebildeten Stoff, der durch Digerieren in Kochsalzlösung und Zentrifugieren von ihnen getrennt werden kann. So behandelte Kokken verhalten sich nämlich gegen Opsonin und Phagozytose wie avirulente Stämme. Letztere aber werden durch Aufschwemmung in dem Abguß von den virulenten vor Opsonierung und Phagozytose geschützt;

wunderbarerweise aber nur, wenn sie artgleich sind, denn andere Bakterien, z. B. Staphylokokken, werden in diesem Abguß ebenso opsoniert und gefressen, wie sonst. Daher kann die wirksame Substanz des Abgusses weder ein Leukozidin noch ein komplementbindender Stoff sein, die ja allgemein die Opsonierung oder die Phagozytose verhindern würden, sondern muß die Opsonierung bestimmter Bakterien spezifisch verhindern. Diese gegen Erhitzen recht beständigen Schutzstoffe hat Rosenow zuerst unter der Bezeichnung *Virulin* beschrieben, während sie Tschistowitsch etwas später *Antiphagin* benannte.

Bail selbst hat eingeräumt, daß in sehr vielen Fällen ein besonderes Aggressin nicht angenommen zu werden braucht. Desto mehr Wert legt er aber nun, ebenso wie Eisenberg, Weil und andere Forscher, darauf, daß die infektiösen Bakterien im Tierkörper andere Eigenschaften annehmen, daß man scharf zwischen *Kulturbazillen* und *tierischen Bazillen* unterscheiden müsse. Diese Wandlung in seinen Anschauungen und die Bedeutung, die gleichwohl seine Versuche und Theorien für die Entwickelung unserer Vorstellungen hatten, kann man nur dann recht würdigen, wenn man bedenkt, daß er die Aggressintheorie zuerst als Gegensatz und Kritik zu einer einseitigen Erklärung fast aller Infektionserscheinungen durch Toxine und Antitoxine, Endotoxine und Bakteriolysine aufstellte, und daß nachher erst die Entdeckung der Opsonine und Bakteriotropine und die Anerkennung der Bedeutung der Phagozytose seine Ablehnung früherer gekünstelter Erklärungen rechtfertigte, aber auch seine Beobachtungen vielfach anders zu deuten ermöglichte, als er es zunächst getan hatte.

XX. Wesen der Aggressivität.

Die Bailschen Kategorien der Parasiten. Aggressinimmunität.

Die Unterschiede zwischen tierischen und Kulturbakterien sind bei einigen Arten sehr auffallend und schon seit lange bekannt, nämlich bei den Arten, die im Tierkörper eine schleimige Kapsel besitzen, die sie in künstlichen Kulturen nicht bilden. Das ist vor allem der Milzbrandbazillus, dann die Lanzettkokken der Pneumonie; die Kapselbazillen Friedländers bilden auch in

künstlichen Kulturen Kapseln, die aber im Tierkörper noch mächtiger werden, und bei anderen Arten, wie z. B. dem Pestbazillus, ist auch im Tierkörper die Kapselbildung nur gering und daher nicht leicht deutlich darzustellen. Der Zusatz frischen Serums zu den Nährböden und andere Annäherungen an die Bedingungen im Tierkörper veranlaßt meist auch in den künstlichen Kulturen die Bildung von Kapseln, die aber selten ganz in dem Maße entwickelt werden, wie im infizierten Tier. Bei längerem Wachstum in solchen Nährlösungen und auch bei der Wucherung im Tierkörper, nachdem das Tier der Infektion erlegen ist, treten wieder kapselfreie Formen auf. So ist es noch nicht entschieden, ob die notwendige Bedingung zur Kapselbildung in diesen Fällen mehr in dem Vorhandensein bestimmter Nährstoffe, die nur das lebende Tier liefert, oder in bestimmten Reizen, die es auf die Bakterien ausübt, zu suchen ist; zwei Anschauungen, die gar nicht so wesentlich verschieden sind, wenn wir die Reize als chemische auffassen, jedoch darin sich unterscheiden, daß man im ersten Falle die kapsellose Kulturform, im zweiten die gekapselte Tierform mehr als die normale, die andere aber als die durch abnorme Bedingungen herbeigeführte, gewissermaßen krankhafte anzusehen geneigt ist.

Insbesondere beim Milzbrandbazillus hat sich gezeigt, daß die Schleimkapsel einen wesentlichen Schutz gegen die Phagozytose und auch die Leukozytensekrete bedeutet. Impft man größere Mengen eines mäßig virulenten Milzbrandstammes aus der Kultur in die Bauchhöhle des höchst empfänglichen Meerschweinchens, so beobachtet man die Bildung eines leukozytenreichen Exsudats, und in diesem gehen anscheinend alle eingeführten Bazillen zugrunde; erst nach längerer Zeit, nach 20 Stunden etwa, findet man in der Bauchhöhle wieder freie, und zwar mit Kapseln versehene Bazillen, und diese werden nun gar nicht mehr von den Leukozyten aufgenommen, so daß das Tier ihrer ungehemmten Vermehrung im ganzen Blutkreislauf erliegt. Sie verdanken ihre Entstehung höchstwahrscheinlich der allmählichen Umwandlung einzelner Bazillen, die gleich bei Beginn des Versuches mit dem Lymphstrom aus der Bauchhöhle in Organe, vor allem die Milz, geschwemmt werden und dort den Phagozyten und den bakteriziden Stoffen des Serums entrückt waren. Impft man mit tierischen Bazillen, die schon Kapseln besitzen, so bleibt die anfängliche Phagozytose aus und tritt die entscheidende ungehemmte Vermehrung rascher

ein; je virulenter ein Milzbrandstamm ist, desto rascher vollzieht er den Übergang zur Kapselbildung. Bei anderen Tierarten liegen die Dinge etwas anders, weil die einzelnen milzbrandfeindlichen Faktoren, Serumstoffe, Leukozyten- und Blutplättchensekrete und Phagozytose bei jeder Art in anderen Verhältnissen wirksam sind; aber alles spricht dafür, daß für den Ausgang der Infektion es entscheidend ist, ob gekapselte Milzbrandbazillen in den Kreislauf gelangen und sich dort vermehren, während die kapsellosen den Abwehrkräften nicht auf die Dauer widerstehen können, wie zuerst Gruber mit seinen Schülern zeigte. Die Virulenz, die Art der Impfung und die primären Abwehrmittel des Organismus wirken alle in dem Sinne auf den Endvorgang, wie sie die Kapselbildung beschleunigen, verzögern oder ganz verhindern können. Bail nimmt daneben noch die Sekretion eines gelösten Aggressins an, das sich im Kreislauf verbreite und damit die ungehemmte Wucherung der Bazillen in der Blutbahn ermögliche, die im normalen Tiere auch für die mit der Kapsel versehenen Bazillen zunächst nicht statthat; diese scheinen sogar gegen die bakterizide Serumwirkung weniger widerstandsfähig zu sein als die Kulturbazillen. Er gibt aber zu, daß dies Aggressin möglicherweise in gelöster Kapselsubstanz bestehen könnte und daß den tierischen Milzbrandbazillen diese beiden Eigenschaften (Kapselbildung und Aggressinsekretion) immer gemeinsam zukämen. Er bezeichnet die Eigenschaften, die das einzelne Bakterium befähigen, sich gegen die Abwehrmittel des Organismus zu behaupten, als die *Aggressivität im weiteren Sinne*, und die hypothetischen Sekrete, die diese Abwehrmittel auch für andere Bakterien der gleichen Art lahmlegen, als die *Aggressivität im engeren Sinne*. Diese haben wir schon im vorigen Abschnitt behandelt; eine Aggressivität im weiteren Sinne aber kommt nach Bails und Weils Vorstellung allen *tierischen Bazillen* zu, auch wenn sie nicht als Kapsel direkt sichtbar ist oder als geringere Eignung zur Phagozytose demonstriert werden kann.

Nach Löhleins Beobachtungen spielt die Kapselbildung bei der Infektion mit Pestbakterien ganz die gleiche Rolle wie beim Milzbrand. Bei den Kapselkokken und den eigentlichen Kapselbakterien scheint sie die Phagozytose unter der Wirkung der Normalopsonine verhindern zu können, nicht aber bei Vorhandensein von bakteriotropen Immunkörpern. Manche saprophytische,

gar nicht infektiöse Bakterien zeigen, nach Weils Beobachtung, unter der Wirkung des frischen Serums gleichartige morphologische Veränderungen, ohne aber dadurch infektiöser zu werden.

Damit haben wir aber die Schutzmittel der parasitischen Bakterien gegen die Phagozyten noch lange nicht erschöpft; bei vielen von ihnen, besonders bei den Gonokokken und manchen Staphylokokkenrassen, sehen wir, daß der Phagozytose nicht eine intrazelluläre Verdauung der Kokken, sondern ihre lebhafte Vermehrung folgt, die meist mit dem Absterben der Freßzelle und dem Freiwerden der Kokken endet, die nun von anderen Phagozyten aufgenommen werden und in ihnen ihre Vermehrung und zerstörende Wirkung fortsetzen. Daneben finden wir aber in den Phagozyten auch geschädigte Kokken, und so scheint die Anpassung an die intrazelluläre Vegetation bei diesen Kokkenarten in einer relativen Festigkeit gegen die Zellenenzyme und in einer sehr lebhaften Assimilation zu bestehen, durch die sie gleichsam im Wettbewerb die Zellen überwinden; ob dabei auch spezifische Gifte, die die Wirtszellen schädigen, mitwirken müssen, ist nicht bekannt. Manche dieser Zellparasiten, wie die Gonokokken, sind derart ihrem Standort angepaßt, daß die leicht eintretende Phagozytose ihnen Schutz zu gewähren scheint vor der bakteriziden Serumwirkung, gegen die sie wenig widerstandsfähig sind.

Wieder anders sind die Schutzmittel der Tuberkelbazillen und der ihnen nahestehenden Mikroorganismen. Sie zeichnen sich durch ihr Verhalten gegenüber Farbstoffen, Säuren und Alkalien, das man als Säurefestigkeit bezeichnet, und durch für Mikroorganismen sehr langsames Wachstum und mäßige Vermehrung aus. Ihre färberische Eigentümlichkeit beruht anscheinend auf einem starken Gehalt an wachsartigen Stoffen, die vermutlich hauptsächlich in ihrer Membran lokalisiert sind und sie durch Verhinderung der Diffusion vor der Abtötung durch die bakteriziden Serumstoffe und die Zellenzyme schützt; bei der Infektion werden sie von Phagozyten aufgenommen, aber, wie der Erfolg lehrt, nur selten von ihnen vernichtet, sondern in Gewebe verschleppt, in denen sie sich langsam vermehren können und dabei anatomisch spezifische, also wohl auch durch besondere Gifte verursachte Degeneration ihrer Wirtszellen und der gesamten Umgebung herbeiführen.

Bail unterscheidet deshalb folgende Typen von Bakterien als Krankheitserreger an Stelle der Stufen der Infektiosität nach

Kruse: Erstens die reinen Saprophyten, die jeder Aggressivität entbehren und deshalb im lebenden Tierkörper sich gar nicht vermehren können; zweitens die *Nekroparasiten* und die *Halbparasiten* und drittens die *Vollparasiten*. Das Prototyp der *Nekroparasiten* ist der Tetanusbazillus, der sich nur in einem schon anderweitig geschädigten Gewebe ansiedeln kann, dann aber durch seine Toxinproduktion selbst für eine weitere, seiner Entwickelung günstige Gewebsnekrose sorgt. Die *Halbparasiten* Bails bilden keine so gefährlichen Gifte wie die Nekroparasiten, dagegen sind sie der Existenz innerhalb der lebenden Gewebe einigermaßen angepaßt. Wenn wir mit ihnen Tierexperimente ausführen, dann brauchen wir aber in der Regel große Impfdosen zur Infektion, weil ihr Sieg im Kampf mit den Serumstoffen und den Phagozyten nur dadurch errungen werden kann, daß diese durch die Leibessubstanz vieler zugrunde gegangener Individuen erschöpft werden; die Leichen ihrer Kameraden müssen gewissermaßen so lange einen Schutzwall um sie bilden, bis ihre Vermehrung im infizierten Tiere so groß geworden ist, daß sie nun auch durch das Zugrundegehen vieler der neugebildeten Individuen nicht mehr gehemmt werden kann. Im Experiment zeigt sich dies darin, daß die gleichzeitige Einführung abgetöteter Bakterien die Infektiosität einer kleinen Zahl lebender Bakterien der gleichen Art im gleichen Maße befördert, wie die Erhöhung der Impfdosis der lebenden. Die Leibessubstanz toter Bakterien wirkt hier in gleicher Weise wie Bails Aggressivität im engeren Sinne, d. h. die Aggressine der Vollparasiten: sie vernichtet die Widerstandskraft des Organismus gegenüber dem Wachstum dieser Bakterienart.

In unseren Experimenten gehört die Mehrzahl aller pathogenen Bakterien zu der Gruppe der *Halbparasiten*, aber wohl nur deshalb, weil wir meist nicht mit den Tierarten experimentieren, für die sie die höchste Virulenz besitzen, oder doch nicht ganz unter den Bedingungen, unter denen sonst die Infektion erfolgt. Eine scharfe Abgrenzung dieser Gruppe ist in keiner Richtung möglich, nicht von den reinen Saprophyten, von denen man gelegentlich entdecken kann, daß sie unter ganz besonderen Umständen auch im lebenden Tierkörper gedeihen und Krankheit erregen (wie z. B. Heubazillen eine Vereiterung des Augapfels herbeiführen können), noch von den Nekroparasiten, unter denen schon Diphtherie- und Dysenteriebazillen einen Übergang zu den Halbparasiten

darstellen, noch von den *Vollparasiten*, weil häufig die gleichen Bakterien für die eine Tierart sich als Vollparasiten, für andere als Halbparasiten erweisen oder verschieden virulente Rassen von dieser zu jener Gruppe hinüberleiten. Die *Vollparasiten* sind dadurch charakterisiert, daß auch wenige oder sogar einzelne Keime sich im Metazoon vermehren können. Bail bezieht das darauf, daß sie rasch in den *tierischen Zustand*, wie er sich kurz ausdrückt, d. h. eine Lebensform mit Aggressivität im weiteren *und* engeren Sinn, überzugehen vermögen, also die gesamten Verteidigungsmittel des Wirtes lahmlegen, ohne selbst zugrunde zu gehen. Ihr Prototyp ist der schon eingehend geschilderte Milzbrandbazillus. Alle diese Mikroparasiten aber gehören zu den *Säfteparasiten*, deren Nährboden im wesentlichen die Blut- und Gewebsflüssigkeit ist; die *Gewebsparasiten*, wie die säurefesten Tuberkel- und Leprabazillen, und den Actinomyces stellt Bail als besondere Gruppe außerhalb seines Schemas. Auch bei ihnen gibt es Abstufungen von Saprophyten zu Vollparasiten, aber die Zwischenstufen müssen andere sein, als die Nekroparasiten und Halbparasiten in Bails Sinne. Die an das Leben in den Leukozyten angepaßten Kokken und Stäbchen bilden wiederum eine Zwischengruppe zwischen den reinen Säfte- und den Gewebsparasiten.

Diese etwas künstlichen Einteilungen sind deshalb für unsere Aufgabe wesentlich, weil sie das Verständnis erleichtern für die Bedeutung der Immunitätsreaktionen gegenüber den einzelnen Infektionen. Gegenüber den Nekroparasiten sind die Antitoxine die Hauptwaffe des immunisierten Tieres, gegenüber den Halbparasiten die spezifischen Bakteriolysine und die die Phagozytose fördernden Bakteriotropine. Gegenüber den Vollparasiten Bails versagen diese, weil die „tierischen Bazillen" ihnen gegenüber fest (wir können auch sagen immun) geworden sind. Gleichwohl kann man wenigstens in manchen solchen Fällen auch hier eine spezifische Immunität herbeiführen, und zwar besonders durch die Einführung keimfreier Aggressine. Bail bezeichnet diesen Zustand deshalb als *Aggressinimmunität;* Ascoli, der ihn beim Milzbrand studiert hat, nannte ihn *antiblastische Immunität*[1]), weil dabei weder spezifische Bakterizidine noch eine Steigerung der

[1]) Von *βλαστεῖν* = keimen.

Phagozytose zu beobachten sei, sondern lediglich die Hemmung der Vermehrung einzelner Keime, also gewissermaßen des Auskeimens. Nach Bail beruht dies darauf, daß diese verhindert werden, in den geschützen und aggressiven Zustand der „tierischen Bazillen" überzugehen.

Diese Veränderlichkeit der Bakterien unter den wechselnden Bedingungen der künstlichen Kultur und des Tierkörpers ist neuerdings Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden: man untersucht, wie weit es sich um unmittelbare Reaktionen auf veränderte Reize, um allmähliche Anpassungsvorgänge infolge fluktuierender Variation der Einzelindividuen und natürlicher Auslese der für die augenblicklichen Lebensbedingungen geeignetsten oder um sprungweise Veränderungen handelt. Die letzteren sind für ein Kapselbakterium neuerdings sicher beobachtet worden; auch hier zeigt sich die Infektiosität abhängig von der Ausbildung der Schleimkapsel, die jedoch in diesem Falle auch außerhalb des Tierkörpers auf den gleichen Nährböden plötzlich wieder auftreten kann, auf denen sie vorher verloren ging. Im allgemeinen ist es für die meisten morphologischen Abänderungen noch unentschieden, welcher der drei Kategorien sie zuzurechnen sind; dies gilt um so mehr für jene Veränderungen der Infektiosität, die keinen morphologischen Ausdruck finden und die deshalb am einzelnen Bakterium nicht festzustellen sind. Die Unterscheidung fluktuierender Variation und der sprungweisen Mutation ist auch deshalb besonders schwierig, weil diese Begriffe aus Beobachtungen an geschlechtlich sich fortpflanzenden höheren Organismen abgeleitet sind; die Vermehrungsweise der Bakterien ist aber so abweichend davon, daß bei ihnen vermutlich ganz andere Vererbungsgesetze gelten.

XXI. Wechselwirkungen zwischen Wirt und Parasiten.

Athreptische Immunität und die Bedeutung quantitativer Differenzen.

Ganz neuerdings sind von verschiedenen Seiten Beobachtungen veröffentlicht worden, die uns lehren, daß auch die Bailschen Kategorien der parasitischen Bakterien das Problem noch zu einseitig darstellen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß durch eine vorhergehende Impfung mit toten Bakterien der gleichen Art das

lebende Metazoon zu einem geeigneten Nährboden für Bakterien gemacht werden kann, die normalerweise unschuldige Saprophyten sind. Raubitschek hat 1912 gefunden, daß saprophytische Bakterien, die normalerweise in den Fäzes eines Tieres nicht vorkommen und die sehr bald aus ihnen verschwinden, auch wenn sie in enormen Mengen in den Darmkanal eingeführt werden, sich ganz anders verhalten, wenn man vorher das Tier durch subkutane Impfung mit den gleichen Bakterien immunisiert hat; dann folgt auf eine Fütterung eine wochenlang dauernde, ziemlich gleichmäßige Ausscheidung. Infolge der Immunisierung des Wirtes also vermögen diese Bakterien sich in seinem Darme anzusiedeln und zu vermehren, der ihnen sonst keine geeigneten Lebensbedingungen bietet. Hierbei handelt es sich nicht um einen Krankheitszustand und ja auch nicht um Parasitismus im eigentlichen Körperinneren. Thiele und Embleton aber berichteten ganz kürzlich, daß sie ganz unschuldige Bakterien zu virulenten Septichämieerregern umzuzüchten vermochten, und zwar auf zweierlei Weise: bei einigen Arten, z. B. bei dem weit verbreiteten Luftkeim Sarcina lutea, indem sie mit großen Impfdosen gleichzeitig hypertoxische Salzlösungen oder konzentrierte Gelatinelösungen einspritzten, die die Abwehrmittel des Organismus zunächst lahmlegten. Infolgedessen kommt es zu einer Vermehrung der Keime im Tiere und dabei werden sie so infektiös, daß die Tiere an der Septichämie sterben und die aus Blut oder Milz in künstlicher Kultur isolierten Bakterien nun auch ohne besondere Kunstgriffe bei der Impfung Tiere gleicher und anderer Art infizieren. Durch diese Beobachtungen wird auch die Vereiterung des verletzten Augapfels durch sonst nicht infektiöse Bakterien verständlich, weil in ihm, besonders im Glaskörper, die normalen Abwehrmittel so schwach sind, daß eine Vermehrung und Umwandlung der Keime eintreten kann, ehe mit der Entzündung Leukozyten und Serumstoffe in wesentlicher Menge auf den Kampfplatz gelangen. Bei anderen Bakterien, insbesondere dem sporenbildenden Bac. mycoides und bei nicht pathogenen säurefesten Bakterien, hatte eine acht Tage vorher erfolgte subkutane Impfung mit den gleichen toten Bakterien die Wirkung, daß nun eine Impfung mit den lebenden zu einer tödlichen Septichämie führte, und auch diese Bakterien wurden dadurch infektiös für nicht vorbehandelte Tiere. Dabei wandelt

sich der Bac. mycoides[1]), der in seinen Kulturen eine entfernte Ähnlichkeit mit dem Milzbrandbazillus zeigt, in ganz ähnlicher Weise um, wie dieser im infizierten Tiere: er verliert seine Bewegungsorgane, die Geißeln (der Milzbrandbazillus ist immer geißellos) und bildet im Tierkörper Kapseln. Die sonst ungefährlichen, systematisch den Tuberkelbazillen nahestehenden Smegma- und Thimotheegrasbazillen aber erzeugten bei den mit ihnen vorbehandelten Tieren eine Art Miliartuberkulose.

So sehen wir bestätigt, wie schon im ersten Abschnitt kurz angedeutet wurde, daß die Begriffe Infektiosität oder Aggressivität ebensowenig einseitig definiert werden können, wie die Begriffe Disposition und Immunität — daß eine Infektionskrankheit, das parasitische Wachstum von Mikroorganismen in einem Metazoon, unter allen Umständen nicht nur eine Wechselwirkung beider Organismen mit sich bringt, sondern von vornherein durch sie bedingt ist; und daß wir diese Wechselwirkungen auch nicht nur als direkte Schädigungen des einen und des anderen der beiden Lebewesen und als Reaktionen, die zur Abwehr dieser Schädigungen dienen, klassifizieren können, wie wir es bisher versuchten, sondern daß sich dieser teleologische Standpunkt als unzureichend erweist, indem wir erkennen, einmal, daß die Bildung spezifischer Immunkörper unter Umständen die Infektion durch ein Bakterium erst ermöglicht, statt sie zu verhindern, und andererseits, daß die Kapselbildung bei Bakterien ebensowohl ein Anzeichen erfolgter Schädigung durch die Körpersäfte wie beginnender Anpassung an diese sein kann.

Die Autoren, die die paradoxe Wirkung einer Immunisierung mit saprophytischen Bakterien festgestellt haben, enthielten sich bisher einer hypothetischen Erklärung dieser Erscheinung; man könnte die Hypothese aufstellen, daß die Bildung spezifischer Immunkörper, die wir auch in diesen Fällen annehmen müssen, vielleicht die Ernährung dieser Bakterien im Körper erleichtert, insofern die Immunstoffe durch ihre haptophore Gruppe besonders leicht assimilierbare Nährstoffe für diese darstellen könnten. Diese kühne Annahme wäre wenigstens ganz in dem Sinne von Ehrlichs Seitenkettentheorie gedacht, und so mag sie hier überleiten zu

---

[1]) Dieser mußte zu allererst an das Wachstum bei 37° gewöhnt werden.

einem von Ehrlich geprägten Begriff, der gewissermaßen ihr Gegenstück darstellt, zu der *athreptischen Immunität*.

Bisher haben wir uns, dem Beispiel Kruses und Bails folgend, mit Absicht auf die Betrachtung der Anpassungsfähigkeit und Infektiosität der Bakterien, als der in dieser Hinsicht bestbekannten Mikroorganismen beschränkt. Die Betrachtung der infektiösen Faden- und Sproßpilze, soweit sie bisher studiert sind, erweitert unsere Vorstellungen nicht wesentlich: sie lassen sich in die Kategorien Bails einordnen. Anders ist es dagegen mit den parasitischen Protozoen, soweit sie in den Geweben und Körpersäften leben. Diese sind meist sehr spezifisch angepaßte Parasiten, die einen verwickelten Entwickelungsgang mit Wirtswechsel besitzen; sie sind in den richtigen Entwickelungsformen auch in kleinster Zahl für die empfänglichen Tiere infektiös, also in Bails Sinne höchst aggressive Vollparasiten. Im Metazoon vermehren sie sich dann teils intrazellulär, und über die Beziehung dieser Formen zu ihren Wirtszellen wissen wir kaum mehr als von den bakteriellen Gewebsparasiten. Andere Formen aber, die Flagellatengattung der *Trypanosomen* und die ihnen vielleicht nahestehenden *Spirochäten*, sind Säfteparasiten in Bails Sinne, wenn es auch bei vielen von ihnen wahrscheinlich ist, daß sie auch innerhalb des warmblütigen Wirtes einen mehr oder minder regelmäßigen Wechsel zwischen Säfte- und Gewebsparasitismus innehalten.

Für die Infektion mit derartigen Mikroorganismen ist ein periodischer Verlauf der Erkrankung charakteristisch, wie er am ausgeprägtesten bei dem durch Spirochäten hervorgerufenen Rückfallfieber hervortritt. Nach der Einführung der Spirochäten in die Blutbahn des empfänglichen Warmblüters, gleichgültig, ob dies durch Impfung mit Blut eines infizierten anderen Individuums oder, wie bei der natürlichen Infektion, durch Stich einer Zecke oder Verreiben einer Laus, in der sich die Spirochäten entwickelt haben, geschieht, vermehren sie sich im Blute; Krankheitserscheinungen, insbesondere das Fieber, treten aber erst auf, wenn ihre Zahl eine sehr große geworden ist und Immunkörper gegen sie gebildet worden sind; nun folgt bald die *Krise*, bei der die Krankheitszeichen den Höhepunkt erreichen, wobei wir aber im strömenden Blut Verklumpung, Zerfall der Spirochäten und ihre Aufnahme durch Phagozyten beobachten können. Diese führen, falls das Tier nicht in der Krise zugrunde geht, zu einem raschen Ver-

schwinden der Parasiten aus dem Blut und zu einer, meist nur vorübergehenden, Heilung. Während und nach einer solchen Spontanheilung treten im Serum *Agglutinine, trypanocide Substanzen* und *Trypanotropine*, die die Phagozytose fördern, auf, wenn es auch noch nicht gelungen ist, bei jeder hierhergehörigen Infektion diese Antikörper alle nachzuweisen. Solches Serum hat auch deutliche schützende, zuweilen heilende Wirkung bei Tieren, die frisch infiziert werden oder im ersten Anfall sich befinden — alles ganz analog den Vorgängen bei bakterieller Infektion. Aber nun folgt bei diesen Flagellateninfektionen fast immer nach Tagen oder Wochen der Rückfall — einige Mikroparasiten sind, vermutlich ähnlich, wie wir dies bei den Milzbrandbazillen sahen, in Kapillaren oder Gewebsspalten, vielleicht auch intrazellulär versteckt, der Abtötung entgangen, und aus ihnen entwickelt sich eine neue Parasitengeneration. Beim Rückfallfieber des Menschen kann sich dieser Vorgang sogar bis zu viermal und öfter wiederholen, ehe eine definitive Heilung eintritt oder aber der Mensch einer Krise oder einer ihr folgenden Nachkrankheit oder einer komplizierenden bakteriellen Infektion erliegt. Bei den experimentellen Tierinfektionen ist der tödliche Ausgang im zweiten oder dritten Anfall häufiger; bei der natürlichen Infektion der Tiere mit Trypanosomen folgt mehreren Anfällen häufig eine schleichende Infektion, die sich in Siechtum äußern kann oder aber einer symptomlosen Symbiose gleicht. Die menschlichen Infektionen durch die Syphilisspirochäte und das Trypanosoma der Schlafkrankheit weichen insofern von diesem Schema ab, als es sich bei der letzteren um teilweisen, bei der ersteren fast ausschließlich um Gewebsparasitismus handelt, aber der Wechsel von Krankheitsanfällen und scheinbaren Heilungen ist auch für sie charakteristisch.

Die Bedingung dieser Rückfälle muß entweder darin bestehen, daß die erworbene Immunität rasch wieder geschwunden ist, oder daß die Mikroparasiten gegen die Immunstoffe fest geworden sind. Das letztere ist das Entscheidende (wenn auch eine gewisse Abnahme der Immunität die Perioden der Anfälle vermutlich mitbestimmt), obgleich wir keine morphologischen Veränderungen an den Mikroben bemerken. Denn in vitro und im Tierversuch können wir beobachten, daß die Spirochäten und Trypanosomen, die sich beim Rezidiv im Blute finden, durch die Immunkörper der Tiere, die eben die erste Krise überstanden haben, gar nicht

beeinflußt werden oder doch deutlich weniger, als die Parasiten aus einem ersten Anfall. Worauf diese Festigkeit beruht, ist damit aber noch nicht entschieden.

Nun kann man aber ganz ähnliche Heilungen, wie sie in den eben betrachteten Fällen spontan eintreten, künstlich herbeiführen, auch dann, wenn die Mikroparasiten nach ihrer Virulenz und der Impfmethode die benutzten Versuchstiere regelmäßig im ersten Anfall töten, indem man *trypanocide* oder *spirillocide* Arzneistoffe den erkrankten Tieren einspritzt. Das sind, nach Paul Ehrlichs Definition, dem wir die rasche Entwickelung dieses Zweiges der Arzneikunde im letzten Jahrzehnt vor allem verdanken, Gifte, die von den Mikroparasiten mit so viel größerer Avidität im Vergleich zu den Körperzellen gebunden werden, daß sie sich aus dem Blutplasma stärker in den Mikroparasiten anreichern und diese daher auch stärker schädigen, als die Körperzellen — ihre Brauchbarkeit zu Heilzwecken hängt von der Differenz der Aviditäten ab, mit der sie hier und dort gebunden werden. Hat man auf diese Weise z. B. eine trypanosomeninfizierte Maus geheilt, so tritt häufig nach Tagen oder Wochen ein Rückfall ein; ebenso wie bei der Spontanheilung widerstandsfähigerer Tiere waren einzelne Trypanosomen der Abtötung entgangen. Nun kann man mit dem gleichen Medikament wieder eine Heilung herbeiführen, aber es folgt bald ein drittes Rezidiv und dann kommt ein Zeitpunkt, wo auch die stärksten anwendbaren Dosen (d. h. die nicht die Maus selbst töten) die Vermehrung der Trypanosomen nicht mehr hemmen. Impft man nun mit diesen eine andere Maus, so erweisen sie sich in dieser ebenso fest gegen die betreffende Substanz, während sie anderen Medikamenten gegenüber keine vermehrte Widerstandskraft haben; man kann ihnen aber auf die gleiche Weise auch diese anzüchten, so daß man Stämme erhält, die gegen mehrere Gifte fest sind. Diese Eigenschaft vererbt sich auch auf viele Generationen von Trypanosomen ohne neue Einwirkung des Giftes; sie schwindet anscheinend nur bei der Passage durch den Hauptwirt, also nach einer geschlechtlichen Vermehrung im Insekt.

Diese Giftfestigkeit der Trypanosomen ist aber keine absolute; im Reagenzglas werden sie durch die gleichen, ja durch schwächere Lösungen des Giftes abgetötet als die Stammform, die im Tierkörper diesem Gift erliegt; auch innerhalb einer anderen

Tierart, z. B. bei Übertragung auf die Ratte, kann die Giftfestigkeit der Trypanosomen, die in der Maus eklatant war, vermißt werden.

Ehrlich erklärt dies so, daß auch diese Giftstoffe (organische Arsen- und Antimonverbindungen und organische Farbstoffe bestimmter Konfiguration) ihre Giftwirkung auf die Trypanosomen nur äußern können, wenn sie durch *Rezeptoren* — er nennt sie in diesem Falle *Chemorezeptoren* — an das Protoplasma gebunden werden. Bei den giftfesten Stämmen könne nicht etwa ein Schwund dieser Rezeptoren eingetreten sein, denn dem widersprechen die Giftwirkung in vitro und in einer anderen Tierspezies, aber doch eine solche Modifikation ihres Baues (oder des ganzen Protoplasmas), welche die Avidität zu dem betreffenden Gift genügend vermindert, daß in dem entsprechenden Tiere das Gift nicht mehr in den Parasiten gespeichert wird. Kleine quantitative Abänderungen der Avidität also seien hier entscheidend für die Existenz des Lebewesens unter bestimmten Bedingungen.

Wahrscheinlich wirken derartige Veränderungen auch bei der Entstehung der Rezidivstämme mit, die von den spezifischen Antikörpern nicht mehr beeinflußt werden. Haben doch P. Th. Müller und Ph. Eisenberg auch bei Bakterien, die unter ähnlichen Bedingungen, bei Gegenwart von Antikörpern, gezüchtet waren, einen *Rezeptorenschwund*, d. h. verminderte Bindungsfähigkeit für Agglutinin und bakteriolytische Ambozeptoren beobachtet. Wie Ehrlich aber alle diese Gift- und Antikörperbindungen nur für Spezialfälle der Assimilationsgesetze ansieht, so nimmt er eine ähnliche Veränderlichkeit auch der Avidität zu den Nährstoffen an. Und aus Erfahrungen in der experimentellen Geschwulstforschung schließt er dann weiter, daß für die dauernde Existenz und Vermehrung einer parasitischen Zellart im Organismus das Entscheidende nicht nur sei, ob gewisse ihr nötige Nährstoffe vorhanden, sondern ob die vorhandenen auch für sie verfügbar seien, d. h. ob die Differenz der Aviditäten, mit der die Körperzellen und die Parasiten diese nur spärlich vorhandenen Moleküle an sich reißen, letzteren genug davon zufallen läßt. Danach müssen also die infektiösen Mikroben immer eine gewisse Energie der Assimilation besitzen, um im lebenden Makroorganismus überhaupt existieren zu können, diese muß aber je nach dem chemischen Aufbau des Wirtskörpers und der Avidität seiner Zellen eben-

falls verschieden sein. So wird verständlich, daß ein Mikroparasit für zwei nahe verwandte Arten sehr verschieden infektiös sein kann, ohne daß wir bei *der* Art, die die größere natürliche Resistenz besitzt, irgend einen besonderen, ihr eigentümlichen Abwehrmechanismus beobachten. Das nennt Ehrlich *athreptische Immunität*, weil sich der Parasit in solchem Falle nicht ernähren kann[1]). Wir dürfen sie wohl als einen wichtigen Faktor der angeborenen Immunität betrachten; daß sie erworben werden könnte, ist nicht gerade wahrscheinlich, weil das eine Umstimmung sämtlicher Zellen zu höherer Avidität bedeuten würde. Die Definition von Ascolis *antiblastischer Immunität*, die wir schon mit der Aggressinimmunität verglichen, ähnelt aber ebenfalls diesem Begriff der *Athrepsie*. Bei Geschwülsten entsteht sie nach Ehrlichs Vorstellung dadurch, daß ein primärer Tumor die betreffenden Nährsubstanzen so vollständig an sich reißt, daß für das Angehen von Nachimpfungen (und auf solchen Beobachtungen fußt die Theorie) und auch zur Entwickelung seiner eigenen Metastasen nichts übrig bleibt; beim Vergleich mit dem so oft ganz anderen Verhalten bösartiger Tumoren beim Menschen ist zu bedenken, daß die künstlich übertragenen Sarkome und Carcinome der Mäuse verhältnismäßig viel größer sind als die Geschwülste beim Menschen.

Dagegen ist es leichter verständlich, daß die Mikroorganismen durch eine Steigerung ihrer Avidität für bestimmte Nährstoffe eine solche athreptische Immunität überwinden und damit für das Tier infektiös, aggressiv nach Bails ursprünglicher Definition, werden können. Beobachten wir ja auch in unseren künstlichen Kulturen, daß der Chemismus der Bakterien sehr labil ist und daß sie sehr rasch die Eigenschaft gewinnen, Fermente zu bilden und Nährstoffe auszunutzen, die sie vorher nicht angriffen; ob diese dabei als Reiz wirken oder nur die Auslese bei zufälliger Abänderung begünstigen, ob diese Abänderungen als Variieren oder als Mutieren aufzufassen sind, das ist auch hier noch nicht aufgeklärt. Die Vorbedingung zu einer solchen Anpassung an den Nährboden aber ist, daß überhaupt eine Vermehrung stattfindet, und so könnten in der Tat Antikörper, falls sie assimilierbare Nährstoffe für ein

---

[1]) Von *τρέφω* = nähren, *θρέψομαι* = sich nähren, und *α* privativum.

Bakterium darstellen, auch das dauernde Überwinden einer athreptischen Immunität und der anderen Faktoren der natürlichen Resistenz ermöglichen, wie wir oben hypothetisch angenommen haben.

XXII. Bedeutung und Eintritt der Immunität im Verlauf von Krankheiten.

Einen recht wesentlichen Fortschritt in der Immunitätsforschung bedeutet die im vorigen Abschnitt entwickelte Auffassung von Paul Ehrlich, daß Differenzen zwischen verschiedenen Funktionen entscheidend seien für das Wachstum und die Vermehrung von Parasiten und daß deshalb scheinbar qualitative wesentliche Unterschiede der Makro- und der Mikroorganismen, wie Aggressivität, Immunität, Beeinflußbarkeit durch bestimmte Arzneimittel und Antikörper, zurückgeführt werden können auf verhältnismäßig geringfügige quantitative Abänderung einzelner Funktionen. Diese Erkenntnis soll uns auch leiten bei dem Versuch, die klinischen Beobachtungen bei dem Verlauf von Infektionskrankheiten und dem Eintritt einer Immunität nach ihnen auf Grund der bisher erworbenen Vorstellungen zu erklären.

Die Kliniker unterscheiden von jeher bei den unter sich recht verschiedenen typischen Krankheitsbildern mehrere Stadien, in einem möglichst vollständigen Schema etwa sechs, nämlich: 1. Inkubation, 2. Vorboten der Erkrankung, 3. den plötzlichen oder allmählichen Anstieg zu den typischen schweren Symptomen, 4. die meist mit hohem Fieber verbundene Akme von sehr verschiedener Dauer, 5. Beendigung dieses vierten Stadiums entweder in einer Krise, d. h. einer erneuten Steigerung und rasch folgendem Schwinden der wesentlichen Krankheitszeichen, oder in einem länger währenden allmählichen Abklingen, der Lyse, und endlich 6. die Rekonvaleszenz. In dieser können Rezidive der gleichen Erkrankung auftreten, die den gleichen Gang, meist in verkürzter Form, zeigen; auch die Vorboten, die bei vielen Infektionskrankheiten ganz fehlen, stellen bei einzelnen anderen, z. B. bei den Pocken, wohlcharakterisierte Krankheitsbilder dar, die selber Beginn, Akme und Abklingen erkennen lassen, so daß wir sie auch als gewisser-

maßen selbständige Krankheitsformen, nur mit anderer Lokalisierung der Infektionserreger oder aber mit geringerer Reaktion des Wirtskörpers auf ihre Vermehrung, als bei der nachfolgenden Haupterkrankung, betrachten können. Als wesentlich für jede Infektionskrankheit bleiben also die Stadien der Inkubation, der Akme und der Rekonvaleszenz, getrennt durch die beiden Übergangsstadien des Ausbruches und der Krise oder Lyse, die beide oft die schwersten subjektiven und objektiven Krankheitszeichen aufweisen und auch die größten Gefahren für den Kranken bergen.

Da bei der natürlichen Infektion meist nur eine geringe Zahl von Infektionserregern in oder an den Körper gelangt, bei dem Beginn der Krankheitserscheinungen diese aber fast immer schon in sehr großer Zahl vorhanden sind, so muß während der Inkubation eine starke Vermehrung derselben stattgefunden haben; und hierfür ist in vielen Fällen, wenn nicht die Virulenz der Keime die natürliche Resistenz des angegriffenen Organismus von vornherein weit übertraf, eine Anpassung der Keime und auch eine Resistenzverminderung des Wirtes notwendig. Wir übergehen hier die leichter verständlichen und schon früher (II. Abschnitt, S. 9 ff.) behandelten Fälle einer Wundinfektion, bei der es entweder sofort zu einer Septichämie oder aber zu einer dauernd oder nur zeitweise die Infektion örtlich beschränkenden Entzündung kommt, um den noch häufigeren Fall zu betrachten, daß die infizierenden Keime auf eine Schleimhaut gelangen und erst von dieser aus, nach einer häufig sehr beträchtlichen Inkubationszeit, in die Gewebe eindringen. Dabei handelt es sich meist um Halbparasiten in Bails Sinne, und die Inkubationszeit kann von Fall zu Fall sehr wechseln, z. B. beim Unterleibstyphus von wenigen Tagen bis zu vier Wochen, und ähnlich auch bei der Diphtherie. Auf diese Fälle werfen die im vorigen Abschnitt besprochenen neuesten Beobachtungen einiges Licht: die Bakterien finden auf den Schleimhäuten Gelegenheit zur Vermehrung, ohne den Abwehrmitteln des Organismus, Leukozyten und Serum, ausgesetzt zu sein. Dabei geht mit ihnen infolge der Ernährung durch Sekrete des Wirtes eine Anpassung, eine Virulenzsteigerung vor sich; zugleich können aber auch schon ihre Stoffwechselprodukte resorbiert werden, und diese legen entweder lokal oder allgemein die Abwehrkräfte lahm oder sie rufen schon eine Antikörperproduktion hervor, die, wie wir sahen, unter Umständen die Infektion sogar begünstigen kann.

Auch von der äußeren Haut aus und für Mikroorganismen, die wir als typische Wundinfektionserreger klassifizieren, kann die Infektion in ähnlicher Stufenfolge geschehen, wie die Furunkulose durch Ansiedlung von Staphylokokken in den Ausführungsgängen der Talgdrüsen und der Ausgang der durch Streptokokken erregten Gesichtsrose von der Nasenschleimhaut lehren.

Während dieser Periode können Reize und Schädigungen, die den Wirtsorganismus treffen, für das Entstehen der Infektionskrankheit ausschlaggebend werden, weil sie die Resistenz vermindern. In diesem Sinne müssen wir die wichtige Rolle der Erkältung und der Ernährungsstörungen als auslösende, nicht als ursächliche Momente für den Ausbruch einer Infektionskrankheit werten; die Ernährungsstörungen können unmittelbar auf Mangel an Nahrung überhaupt oder an einem wichtigen Nahrungstoff beruhen oder bedingt sein durch andere Umstände, besonders auch psychische Zustände, die die Ausnutzung der Nahrung erschweren. So können also auch so innerliche Ursachen, wie psychische Verstimmung, bei der Entstehung von Infektionskrankheiten mitwirken, zwar nur auslösend, aber doch wesentlich, weil ohne ihr Eintreten eine symptomlose Immunisierung hätte erfolgen oder die Mikroorganismen sich nicht so lange hätten auf den Schleimhäuten halten können, bis sie in das Körperinnere einzudringen vermochten. Freilich sind diese Vorstellungen insofern noch völlig hypothetisch, als die Einwirkung der Abkühlung, des Nahrungsmangels, psychischer Störungen auf die wichtigsten Faktoren der Resistenz und der Immunität, also auf die Phagozyten, das Komplement und Opsonin, und auf die Bildung der Antikörper noch so gut wie unerforscht sind. Wir wissen nur aus älteren Versuchen, daß die Abkühlung peripherer Körperteile die Zirkulation auch in inneren Organen, z. B. bei der Katze das Eintauchen der Pfoten in kaltes Wasser, die Blutversorgung und Schleimsekretion der Bronchiolen stark beeinflußt und so durch Fernwirkung eine lokale Disposition für Infektion schaffen kann. Hier liegt ein weites, aber schwer zu bebauendes Feld den Forschern offen.

Die Krankheitserscheinungen können ganz allmählich sich einstellen, wie z. B. fast immer beim Unterleibstyphus, oder plötzlich ausbrechen mit einem Schüttelfrost, wie bei der krupösen Lungenentzündung. Die auf der lokalen Ansiedlung der Bakterien beruhenden Schädigungen können wir hier übergehen; die

Allgemeinerscheinungen sind bedingt durch Stoffwechselprodukte der Parasiten, die entweder, wie die Toxine, von ihnen sezerniert werden oder erst nach Auflösung ihrer Leibessubstanz in den Kreislauf gelangen. Ein allmähliches Eintreten der Krankheitserscheinungen, entsprechend der immer zunehmenden Menge dieser körperfremden Stoffe, ist ohne weiteres verständlich. Das plötzliche Einsetzen von Krankheitserscheinungen kann auf mehrere Weisen erklärt werden: es kann darauf beruhen, daß erst eine Summation der Giftwirkungen nötig sein muß, um die Erscheinungen auszulösen; wenn, wie wir dies vom Diphtherie- und Tetanotoxin wissen, die Giftmenge selbst erst einige Zeit, nachdem die Speicherung in der empfindlichen Zelle eingetreten ist, wirksam wird, wenn dazu diese Speicherung wieder abhängt von der Konzentration der Toxine in den Säften und endlich bei der Vermehrung der Bakterien im Körper immer steigende Mengen des Toxins in den Kreislauf geraten, so ist es verständlich, daß die Krankheitssymptome erst beträchtlich später, aber dann in einer viel rascheren Steigerung einsetzen, als das Gift produziert und resorbiert wurde. In anderen Fällen kann es darauf beruhen, daß mechanische Schranken, wie z. B. eine biologisch auswählende Schleimhaut, plötzlich insuffizient werden und nun die körperfremden Substanzen auf einen Schlag in großer Menge in den Kreislauf gelangen. Endlich aber kann es auch darauf beruhen, daß zwar die Mikroorganismen schon längere Zeit in das Körperinnere eingedrungen waren, ihre Leibessubstanz aber kaum in Lösung ging, und daß erst infolge des Auftretens von Immunkörpern sie in großer Zahl zugrunde gehen und ihre Endotoxine wirksam werden, oder aber aus ihrem Eiweiß durch die anaphylaktische Reaktion erst Giftstoffe neu entstehen.

Man hat versucht, diese Krankheitserscheinungen zu teilen in passive und aktive: passive, die unmittelbar durch Gifte der Erreger hervorgerufen sind — also vor allem die Toxinwirkungen — und aktive, die auf der Reaktion des Organismus auf das Eindringen der Parasiten beruhen. Als Prototyp dieser letzteren gilt die Entzündung, deren Hauptsymptome wir in dem zweiten Abschnitt kennen lernten und die in vielen Fällen als eine zweckmäßige Reaktion zur Beseitigung der Infektionserreger angesehen werden kann; das hindert aber nicht, daß sie an und für sich, z. B. infolge der ödematösen Durchtränkung der der infizierten

Wunde benachbarten Muskeln, Schmerzen erregen, Bewegungen hemmen und andere Krankheitszeichen und Schäden bewirken kann.

Ein alter Streitpunkt ist es, ob das Fieber in diesem Sinne als ein passives oder aktives Symptom anzusehen sei, ob es unmittelbar durch die Mikroorganismen und ihre Produkte erregt werde oder eine Reaktion des Tierkörpers darstelle, die, wenigstens in vielen Fällen, zweckmäßig zur Überwindung der Infektion sei. Wir haben auch im 16. Abschnitt die Versuche kennen gelernt, das Fieber als ein Symptom der anaphylaktischen Vergiftung zu deuten. Tatsächlich reichen unsere Kenntnise noch nicht aus, diese Frage zu entscheiden. So viel aber wissen wir, daß eine glatte Aufteilung der Krankheitssymptome in aktive und passive nicht möglich sein wird; denn wir kennen Fälle, in denen erst durch Zusammenwirken von Produkten der Erreger und von Reaktionsprodukten des Wirtes die eigentlichen Gifte wirksam werden: bei der Freisetzung von Endotoxinen nach der Abtötung und Auflösung der Mikroparasiten durch Immunstoffe des Wirtes und bei der anaphylaktischen Vergiftung durch chemische Umwandlung körperfremder Substanzen innerhalb des Kreislaufs. Auf welchen dieser Vorgänge aber bestimmte Krankheitszeichen zurückzuführen sind, das wissen wir heute noch fast in keinem Fall.

Während der Akme der Infektionskrankheit werden jedenfalls dauernd Stoffe resorbiert, die von den Parasiten stammen und die die Bildung der mannigfachen Antikörper veranlassen: die Zunahme des Agglutinins beim Typhus, des Antitoxins bei der Diphtherie während dieser Periode hat man auch messend verfolgen können; dabei müssen wir bedenken, daß der Antikörpergehalt, den wir in solchen Fällen feststellen, nur der Überschuß ist über den, der durch Bindung an das vorhandene Antigen schon verbraucht ist, daß also die Neubildung der Antikörper in rascherer und stärkerer Weise erfolgt, als wir messen und berechnen können, weil wir die Mengen des neutralisierten Antigens nicht kennen.

Wenn diese Antikörperproduktion, die ja nach unseren experimentellen Erfahrungen erst einige Tage nach der ersten Einführung des Antigens lebhaft wird und erst gegen den zehnten Tag danach ihren Höhepunkt erreicht, allmählich die Resorption des Antigens überwiegt, weil die Vermehrung der Infektionserreger unter der Mitwirkung dieser Immunkörper eingeschränkt wird, dann kommt es zum allmählichen Abklingen der Krankheit,

wie wir es z. B. bei mittelschweren Fällen von Diphtherie ohne Heilserumbehandlung beobachten. Wenn sich aber die Akme plötzlich zu einer Krise steigert, so muß das auf einer vermehrten Resorption der Giftstoffe beruhen. In seltenen Fällen ist das durch ein erneutes Eindringen der Erreger in den Kreislauf bedingt: z. B. wenn bei der zyklisch verlaufenden Malaria die Parasiten ihre ungeschlechtliche Vermehrung innerhalb der roten Blutkörperchen vollendet haben, diese Wirtszellen zugrunde gehen und die jungen Malariakeime, zugleich aber auch ihre Stoffwechselprodukte (die Restkörper nach der Merogonie mit dem charakteristischen Pigment) sich in dem Blutplasma verteilen und den Fieberanfall herbeiführen. Hier sprechen wir aber nicht von einer Krise, weil dieser Fieberanfall nicht den Übergang von der schwereren Erkrankung zur richtigen Heilung bildet, sondern auch den Ausgangspunkt darstellt für die Infektion anderer Blutkörperchen und damit eines neuen Anfalles. In den Fällen, bei denen die Krise zur Heilung führt, deutet meist nichts auf eine plötzliche Vermehrung oder einen neuen Einbruch der Erreger hin, wohl aber manches darauf, daß sie in größerer Zahl zugrunde gehen. So dürfen wir gerade die Krisen als komplexe Krankheitserscheinungen deuten, hervorgerufen dadurch, daß die rasch zunehmenden Antikörper die vorhandenen Parasiten in großer Zahl abtöten, oder die kreisenden körperfremden Eiweißsubstanzen zu heftiger wirkenden Giften umwandeln, wahrscheinlich beides zusammen. Und so wird es verständlich, daß danach, wenn die Gefahren der Krise überwunden sind, die Rekonvaleszenz einsetzt, weil nun die reichlich vorhandenen Antikörper eine weitere Vermehrung der Mikroorganismen nicht mehr zulassen, oder die etwa noch resorbierten blutfremden Stoffe so rasch in kleinen Portionen abgebaut werden, daß sich ihre Wirkung nicht mehr wesentlich summiert.

Von solchen Erwägungen ausgehend, hat man zur Zeit der Krise eine starke Zunahme der Antikörper erwartet; diese hat sich aber nicht im erwarteten Maße beobachten lassen. Besonders sorgfältig ist in dieser Hinsicht die krupöse Lungenentzündung, die von jeher als das Prototyp einer mit Krise in Heilung übergehenden Infektion galt, von Rosenow untersucht worden. Sie beginnt in der Regel mit einem heftigen Schüttelfrost, nach dem mehrere Tage hohes Fieber fortbesteht, und dieses steigert sich

noch in der Krise, nach der es rasch abfällt. In den Lungenbläschen der befallenen Lungenlappen sammelt sich im Beginn der Erkrankung ein blutig-fibrinöses, erstarrendes Exsudat an, das auch zahlreiche Leukozyten und die krankheitserregenden Pneumokokken enthält; in viel geringerer Zahl, aber doch regelmäßig, sind diese zur Zeit des Schüttelfrostes und bis zur Krise auch im kreisenden Blut nachzuweisen. Zur Zeit der Krise wandelt sich die „rote Hepatisation" der befallenen Lungenpartien in die „graue Hepatisation" um: zahlreiche Leukozyten wandern ein, ohne daß neue Blutaustritte erfolgen; die Fibringerinnsel werden nun durch die Leukozytenenzyme aufgelöst und der abnorme Inhalt als eine Art Eiter in der Rekonvaleszenz durch Husten entleert. Vom Beginn der Krise an verschwinden auch die Pneumokokken aus dem Kreislauf; nur in den ungünstig verlaufenden Fällen nehmen sie im Blute sogar zu — dann tritt aber auch keine echte Krise ein.

Nach den im 17. Abschnitt wiedergegebenen Erfahrungen über die Bedeutung des Opsonins und besonders des spezifischen Bakteriotropins gegenüber den virulenten Pneumokokken war anzunehmen, daß die Krise der krupösen Pneumonie einhergehen müsse mit einer beträchtlichen Zunahme des Opsonins oder dem Auftreten wirksamen Bakteriotropins gegen die virulenten Pneumokokken. Rosenow konnte aber die erwartete große Steigerung des opsonischen Index unmittelbar vor der Krise und in der Rekonvaleszenz nicht auffinden, sondern nur eine recht mäßige und bald vorübergehende Zunahme in der phagozytosefördernden Serumwirkung. Er fand dagegen, daß die Leukozyten des Kranken während und bald nach der Krise sich anders verhalten als bei Gesunden und im Beginn der Krankheit; aber die von ihm festgestellte Steigerung ihrer Freßfähigkeit und ihrer Widerstandsfähigkeit gegen die zellschädigenden Bakterienstoffe ist nicht spezifisch gegen die Pneumokokken gerichtet, sondern Rosenow hält sie für bedingt durch die durchschnittlich größere Jugend der polymorphkernigen Leukozyten, die während der Krankheit in großen Massen neugebildet werden und im Augenblick der Krise das Blut und den Krankheitsherd überschwemmen. Bedenken wir, daß die opsonische Serumwirkung und die Zahl der Phagozyten derart zusammenwirken, daß der Endeffekt etwa dem Produkt aus beiden Werten entsprechen muß, berücksichtigen wir die Widerstands-

kraft der jugendlichen Leukozyten und endlich noch die der Vermehrung der Bakterien ungünstige, die Phagozytose aber steigernde Wirkung der besonders hohen Fiebertemperatur im Beginn der Krise, so können wir verstehen, daß durch das Zusammenwirken dieser Momente das Zünglein der Wage zugunsten des Kranken ausschlägt, der Kampf gegen die Bakterien fast plötzlich entschieden wird, hauptsächlich dank der Phagozytose, und doch ohne daß unsere Untersuchung der einzelnen wirksamen Kräfte eine rasche bedeutende Vermehrung eines Faktors erkennen läßt.

XXIII. Herkunft der Immunstoffe. Gewebsimmunität.

Erhöhte Disposition.

Die Herkunft der spezifischen Immunstoffe ist, ebenso wie die Herkunft des Komplements, uns noch unbekannt. Wir können sie nur im Blutserum und, schwieriger, in der Gewebslymphe nachweisen, aber notwendigerweise müssen sie durch Zellen produziert werden. Auch Bails neueste Anschauung[1]) verlegt zwar die Umbildung zu spezifischen Stoffen in die Säfte, nimmt aber doch eine vermehrte Produktion unspezifischer Antikörper durch Zellen an. Welche Zellen oder Organe dies leisten, können wir nur vermuten. Einige ältere Untersuchungen, besonders von R. Pfeiffer, scheinen zu zeigen, daß die Milz und andere Teile des hämatopoetischen Systems die Quelle der Antikörper seien, weil sie in der Lymphe dieser Organe nach der Impfung der Tiere zuerst und für einige Zeit in größerer Konzentration nachweisbar sind, als im Serum des Blutes. A. Wassermann und Citron haben nun Beobachtungen über die *Gewebsimmunität* gemacht, die die allgemeine Bedeutung jener früheren Befunde vermindern. Sie führten nämlich wenig virulente Bakterien (Typhusbazillen bei Kaninchen) in gleicher Menge dem einen Teil der Versuchstiere intravenös, anderen intrapleural oder intraperitoneal ein und

[1]) Nach Untersuchungen unter Bails Leitung lassen sich spezifische kräftige Agglutinine und Bakteriolysine darstellen durch Digestion der Bakterien mit Serum gesunder Rinder und folgender Auslaugung der Bakterien. Dabei soll die spezifische Bindungsfähigkeit dadurch entstehen, daß der durch eine erste unspezifische Bindung gebildete Komplex an anderer Stelle wieder gesprengt wird.

erzeugten bei diesen Tieren acht Tage später durch Aleuronateinspritzung Exsudate in den Pleura- und Peritonealhöhlen. Dann zeigten diese Exsudate bei den intravenös vorbehandelten Tieren ein geringeres bakterizides Vermögen als das Blutserum; bei der Bildung des Exsudats ging also nur ein Teil der im Serum vorhandenen bakteriziden Ambozeptoren in dieses über. Umgekehrt zeigten bei den örtlich vorbehandelten Tieren die Exsudate in der betreffenden serösen Höhle stärkere bakterizide Wirksamkeit als Blutserum und Exsudat der anderen Höhlen, so daß also die serösen Häute der vorbehandelten Höhlen auf den unspezifischen Reiz mit der Sekretion von Immunkörpern antworteten. Danach müssen wir wohl in ihnen auch die Produzenten von diesen sehen und dem Bindegewebe im allgemeinen, oder vielleicht den Endothelien (der Blut- und Lymphgefäße) diese wichtige Funktion zuschreiben. Denn auch Untersuchungen an der Bindehaut und an der vorderen Augenkammer lehren, daß die Bildung verschiedenartiger Antikörper vorzugsweise an den Stellen stattfindet, wo die Antigene resorbiert werden, daß sie dagegen in die Lymphe anderer Organe erst sekundär aus dem Blutserum und desto reichlicher gelangen, je lebhafter der Stoffwechsel des Organs und deshalb auch Blutversorgung und Lymphbildung in ihm sind. Milz, Knochenmark und Lymphknoten, bei intravenöser Impfung die Hauptstätten der Antikörperproduktion, sind es daher vielleicht nur deshalb, weil in ihnen die in den Kreislauf eingeführten Bakterien, wie andere körperfremde Substanzen, hauptsächlich festgehalten werden.

Wenn der zu den Toxinen gehörige Extrakt der Jequirity-bohne, das Abrin, wiederholt auf die Bindehaut eines Auges geträufelt wird, so stellt sich eine Unempfindlichkeit gegen hohe Dosen ein. Auch das Blut enthält in diesem Fall Antitoxin; die stärkste schützende, giftneutralisierende Wirkung besitzt aber dann das Gewebe dieser Bindehaut selbst, während die Bindehaut des anderen Auges sich nicht anders verhält, als der geringen Menge des in ihr enthaltenen Blutserums entspricht. In diesem Falle besteht also eine *Gewebsimmunität*, die auf einer Speicherung des Antitoxins am Orte seiner Bildung beruht. In vielen anderen Fällen dürfen wir das Zurückbleiben einer Gewebsimmunität nach einer Infektionskrankheit annehmen, infolge der Allergie, d. h. der Fähigkeit zur raschen Neubildung von Antikörpern gegen Antigene, die schon einmal auf das betreffende Gewebe gewirkt hatten.

Vermutlich aber gibt es auch Gewebsimmunität anderer Art, z. B. auf Grund von Rezeptorenschwund. Als Beispiel dafür dient das mit Aalserum immunisierte Kaninchen. Aalserum hat die Eigenschaft, die roten Blutkörperchen fast aller Wirbeltiere zur Auflösung zu bringen. Wenn man Kaninchen durch Impfungen mit Aalserum immunisiert, so erlangen ihre Blutkörperchen die Eigenschaft, bei einem Zusatz von Aalserum im Reagenzglas nicht mehr aufgelöst zu werden. Nun findet man, daß die normalen, der Auflösung verfallenden Blutkörperchen des Kaninchens die wirksame Substanz des Aalserums binden, die Immunblutkörperchen aber diese Eigenschaft nicht mehr haben. Man kann das so deuten, daß sie die Rezeptoren für das Aalserum und damit ihre Empfänglichkeit gegen dessen Gift verloren haben.

Derartiges beobachtet man auch an Bakterien, die man im Glase unter Zusatz von Immunserum züchtet: sie werden dann nur durch viel größere Konzentrationen von Agglutinin und Bakteriolysin beeinflußt, als die unter gewöhnlichen Bedingungen gezüchteten, und ihr Bindungsvermögen für diese Antikörper ist, wie Ph. Eisenberg und P. Th. Müller gezeigt haben, viel geringer geworden. Ähnliches ist auch an Leukozyten bei Tieren, die mit bakteriellem Leukozidin behandelt waren, beobachtet worden. Um diese Befunde zu erklären, braucht man nicht, wie es früher meist geschah, einen völligen Schwund der spezifischen Rezeptoren anzunehmen, sondern, wie wir im vorigen Abschnitt aus Ehrlichs Versuchen mit Trypanosomen ersahen, nur quantitative Veränderungen, die die Avidität oder das Speicherungsvermögen für diese Gifte vermindern. In anderen Fällen aber wird vermutlich auch die Gewebsimmunität auf einer einfachen Gewöhnung an das Gift beruhen, d. h. die Bindungsfähigkeit für das Gift bleibt erhalten, aber die toxophore Gruppe vermag die betreffenden Zellen nicht mehr zu schädigen.

Die Wirkung aller dieser Veränderungen ist, daß die Angriffsmittel der Bakterien wirkungslos werden, die Krankheitserscheinungen schwinden und meist nun auch die virulenten Bakterien nicht mehr ihre Lebensbedingungen im Körper finden, also Heilung und Ende der Infektion zusammen eintreten. Der genesene Organismus besitzt nun zunächst einen hohen Grad von Immunität, der sowohl auf den vorhandenen Antikörpern, wie auf der Gewebs-

immunität beruht; der Antikörpergehalt schwindet allmählich, wenn der Reiz zur Produktion durch Resorption des Antigens nicht mehr erfolgt, aber die Gewebsimmunität besteht fort — ob sie nach sehr langer Zeit auch wieder völlig schwinden kann, wissen wir nicht. Wir kennen sie hauptsächlich als die Fähigkeit, Antikörper auf einen geringen Reiz hin rasch in hohem Maße neuzubilden, und dadurch wird der Verlauf einer später wiederholten gleichartigen Infektion ein ganz anderer als bei der immunisierenden Erkrankung: der Organismus reagiert allergisch.

Das schwerer Verständliche aber ist, daß dieser häufigste Endzustand der geheilten Infektionskrankheit doch nicht der einzige ist: manche Infektionskrankheiten hinterlassen nach klinischer Erfahrung keine Immunität, sondern eine erhöhte Disposition zur Wiedererkrankung, und in anderen Fällen tritt zwar Heilung ein, aber die Infektion bleibt bestehen, die Kranken werden in der Rekonvaleszenz zu *Parasitenträgern*, öfters zu *Bazillendauerausscheidern*. Wie sind solche Fälle zu erklären?

Die Bildung von Antikörpern, also die Immunisierung, ist auch in solchen Fällen eingetreten und das erklärt uns, daß Heilung eintritt, aber damit ist den Mikroorganismen ihre Existenzfähigkeit und Vermehrung im Makroorganismus nicht genommen; das kann darauf beruhen, daß sie ihrerseits fest geworden sind gegen die Immunkörperwirkung, wie beim Unterleibstyphus zuweilen an den aus Dauerausscheidern gezüchteten Bakterien festgestellt wurde. Freilich ist diese Festigkeit nur eine relative und so sehen wir auch bei dem beststudierten dieser Fälle, beim Typhus, daß die Bakterien nicht in den Lymphfollikeln des Dünndarms, in der Milz und im Blut fortexistieren, wo sie bei der akuten Erkrankung zu finden sind, sondern nur innerhalb abgekapselter chronischer Abszesse und besonders auf und in der (ein wenig entzündeten) Schleimhaut der Gallenwege; ob sie zuweilen auch auf der Darmschleimhaut sich vermehren (wie es den Anschein hat), oder nur aus den Gallenwegen in den Darminhalt geraten, das wissen wir noch nicht. Jedenfalls sind sie an diesen Orten nicht der vollen Wirkung der Antikörper und Phagozyten ausgesetzt und außerdem dürfen wir mit gutem Grunde eine lokale Immunität dieser chronisch infizierten Schleimhäute annehmen. So besteht also bei diesen Dauerausscheidern eine gegenseitige An-

passung von Wirt und Parasiten, die einen Parasitismus ohne Krankheitszeichen ermöglicht.

Bei den meisten Fällen chronischer, symptomloser Infektion durch Bakterien liegt es ähnlich so, daß diese nur auf einer „inneren Oberfläche" vegetieren, aber ihnen die Vermehrung in den Geweben selbst verwehrt ist; in Tierexperimenten hat man dagegen auch im kreisenden Blut immunisierter gesunder Tiere vermehrungsfähige Bakterien nachweisen können, von denen es aber nicht sicher erwiesen ist, daß sie sich innerhalb des Kreislaufes vermehrten. Ähnliches findet sich häufig als Ausgang von Protozoeninfektionen: die Genesung tritt ein, aber lange Zeit bleiben spärliche Erreger im Kreislauf zurück, durch die blutsaugende Insekten, die Hauptwirte, infiziert und so zu Überträgern der Krankheit werden können. Wahrscheinlich liegt auch hier in allen Fällen die Sache so, daß im Blut genügend Antikörper kreisen, um eine Vermehrung der Parasiten und damit Krankheitszeichen zu verhindern, daß aber die Mikroorganismen als Gewebsparasiten, an Orten, die wenig durchblutet sind, nicht nur fortbestehen, sondern sich auch in beschränktem Maße vermehren und von hier aus als besonders widerstandsfähige Ruheformen immer von neuem in den Kreislauf gelangen. Auch in diesen Fällen besteht auf Grund gegenseitiger Anpassung eine Art Symbiose, die aber gerade hier ein äußerst labiles Gleichgewicht darstellt: denn wir beobachten einerseits endgültige Heilungen mit Schwinden der Infektiosität, also ein symptomloses Absterben der noch vorhandenen Parasiten, andererseits Rückfälle der akuten Krankheit auch nach vielen Monaten, ja nach Jahren, wenn eine Neuinfektion vollständig ausgeschlossen ist, meist aber in deutlichem Zusammenhang mit einer Schädigung des Wirtes, die dessen Resistenz herabsetzt. Die Malariarückfälle, die Schlafkrankheit und die tierischen Trypanosomenkrankheiten bieten Beispiele hierfür.

Dieselbe Vorstellung von dem labilen Gleichgewicht zwischen der Resistenz und erworbenen Immunität des Wirtes und der Anpassung der Mikroorganismen vermittelt uns auch das Verständnis für den mannigfach wechselnden, oft unberechenbaren Verlauf der Infektion mit Gewebsparasiten, nämlich der Tuberkulose und der Syphilis, der sich so sehr von dem im vorigen Abschnitt skizzierten typischen Verlauf der akuten Infektionskrankheiten unterscheidet: diese verlaufen akut, weil bei ihnen ein solches labiles Gleichgewicht

nicht längere Zeit bestehen kann. Bei der Syphilis haben wir noch die auffallende Erscheinung, daß mit der Verallgemeinerung der Infektion eine Immunität der Haut und der Schleimhäute gegen eine erneute Einimpfung der fremden Krankheitserreger einsetzt, während doch zu gleicher Zeit die schon in den Körper eingeführten Krankheitserreger in immer wiederholten Rezidiven in den verschiedenartigsten Geweben und insbesondere auch in der Haut und den Schleimhäuten neue Krankheitserscheinungen und Krankheitsherde erzeugen können. Augenscheinlich besteht auch hier ein dauernd labiles Gleichgewicht zwischen der Widerstandskraft des Organismus und der Angriffsfähigkeit der schon in ihn eingeführten Krankheitserreger, die sich fortwährend gegenseitig steigern im Vergleich zu den aus einem anderen Organismus stammenden Spirochäten.

Nun bleibt noch die *erhöhte Disposition* zur Wiedererkrankung zu erklären, wie wir sie besonders bei den Infektionen mit Eiterkokken und ihren Verwandten beobachten: beim Erysipel, der krupösen Pneumonie, dem Gelenkrheumatismus und der Furunkulose. Rein logisch könnte man den Vorgang in solchen Fällen so konstruieren, daß hier die der Infektion folgende Allergie aus Veränderungen bestehe, die teils die Vermehrung der Bakterien im Körper verhindern, teils sie befördern. Zunächst bei der Heilung des Anfalls müßten die ersteren überwiegen, sie könnten aber von kürzerer Dauer sein, als die infektionsfördernden, so daß der Heilung früher oder später ein Zustand der erhöhten Disposition folgen müßte, wie der Antianaphylaxie erneute anaphylaktische Überempfindlichkeit. Tatsachen aber, die diesen Verlauf im einzelnen beweisen könnten, sind nicht bekannt. Dagegen spricht vieles dafür, daß die vermehrte Disposition nach diesen Erkrankungen, ähnlich wie bei den Malariarückfällen, lediglich im Fortbestehen latenter Infektion beruhe: Der erste Anfall wird durch die Bildung bakterienfeindlicher Antikörper überwunden, es bleiben aber Keime der schon angepaßten, also virulenten Erreger im Körper zurück, als scheinbar harmlose Schleimhaut- und Hautparasiten, oder, beim Gelenkrheumatismus, in schlecht durchbluteten Krankheitsherdchen, wie wir das bei Typhusbazillen und Malariaplasmodien zuweilen unmittelbar beobachten können. Wenn dann der Antikörpergehalt der Säfte und die Allergie der Zellen allmählich schwinden, tritt das labile Gleichgewicht ein, bei dem

eine geringe kurzdauernde Resistenzverminderung eine erneute Vermehrung der Erreger und so die Wiedererkrankung hervorruft. Tatsächlich sind ja gerade die wiederholten Erkrankungen an Lungenentzündung und an Gelenkrheumatismus am allerdeutlichsten abhängig von nicht spezifischen äußeren Schädigungen, besonders allen Arten der Erkältung.

XXIV. Die aktive Immunisierung zu Schutzzwecken.

Wir haben bisher ein Gebiet der Erfahrungen über Immunität fast gar nicht berührt, das ist die langdauernde und vollkommene Immunität, die nach dem Überstehen jener Infektionskrankheiten zurückbleibt, die wir als akute Exantheme bezeichnen, nämlich der Pocken, des Scharlachs, der Masern und anderer. Hiervon ging zwar unsere Erkenntnis aus, aber für unsere Betrachtungen eignen sich diese Erkrankungen schlecht, weil wir über ihre Erreger noch heute allzu wenig wissen, nämlich nur, daß sie außerordentlich klein und Zellparasiten sind, aber doch mindestens in manchen Stadien der Erkrankung auch über den ganzen Körper sich verbreiten; wahrscheinlich gehören sie zu einer einheitlichen Gruppe von Mikroorganismen, die man im vorhinein Chlamydozoen getauft hat.

Auf der alten Erfahrung der diesen Infektionskrankheiten folgenden Immunität beruht nun aber auch die erste Anwendung unserer Wissenschaft, die *Impfung*. Den Mann, der zuerst auf den Gedanken kam, daß es besser sei, eine kaum vermeidbare, aber sich nicht wiederholende Krankheit, wie die Pocken, absichtlich in einem passend erscheinenden Zeitpunkt sich zuzuziehen, als zu vielleicht sehr ungünstiger Zeit angesteckt zu werden, kennen wir nicht; sehr wahrscheinlich wurde diese Überlegung bei verschiedenen Völkern und zu verschiedenen Zeiten in die Tat umgesetzt, worauf die Verbreitung und die Mannigfaltigkeit der Methoden, die Pockenansteckung willkürlich zu übertragen, bei vielen, auch nur halbkultivierten und dem Weltverkehr fernstehenden Völkern hinweist.

Das weit ausgebreitete Verfahren der künstlichen Variolation, der Einimpfung der echten Pocken, war aber auf dem Wege

grober Empirie schon zu einer Einimpfung abgeschwächter Erreger geworden, als Jenner dann dies Prinzip, wenn auch noch nicht klar, erkannte und die vorbeugende Einimpfung der Kuhpocken auf den Boden experimenteller Erfahrung gründete (1795).

Heute wissen wir, daß die Erreger der schwarzen Pocken, wenn sie auf das Rind übertragen werden, eine dauernde Virulenzverminderung für den Menschen erfahren, infolgedessen sie bei der Einimpfung der Vaccine in die menschliche Haut nur noch eine in der Regel ganz lokal verlaufende Infektion, die Impfpustel, hervorzurufen vermögen. Im Verlauf dieser leichten Erkrankung tritt nun aber doch eine allgemeine Immunität ein (über deren Wesen wir nichts Genaueres aussagen können, da wir gegenüber den unsichtbaren Erregern die Wirkung der Körpersäfte der immunisierten Menschen und Tiere nicht genauer studieren können), die vermutlich auf der Resorption des antigenen Protoplasmas der Erreger beruht und für lange Jahre auch gegen die Infektion mit den virulenten Erregern der schwarzen Pocken selbst schützt. v. Pirquet hat gezeigt, daß bei den vor nicht zu langer Zeit geimpften Personen auf eine Neueinführung der Vaccine eine typisch allergische, nämlich beschleunigte Reaktion erfolgt, bei der es aber nicht einmal zu der örtlichen Vermehrung der Erreger kommt, wie bei der ersten Vaccineimpfung.

Pasteur hat, als die ersten spezifischen Krankheitserreger gezüchtet waren, in bewußter Nachahmung der Jennerschen Vaccination, ausgedehnte Versuche angestellt, mit lebenden, abgeschwächten Erregern Immunisierung und damit Schutz gegen die Ansteckung zu erreichen. Das ist aber eigentümlicherweise ihm zuerst bei einem ebenfalls noch unbekannten, nicht in vitro züchtbaren Erreger aus der Chlamydozoengruppe, nämlich bei der Tollwut, geglückt. Und diese Pasteursche Wutschutzimpfung nimmt noch in anderer Beziehung eine eigentümliche Sonderstellung ein: sie ist nämlich eine vor dem Ausbruch der Krankheit schützende Immunisierung, die aber erst bei dem gebissenen, also schon infizierten Menschen vorgenommen wird. Die *Straßenwut*, die durch den Biß erkrankter Hunde übertragen wird, hat fast immer eine sehr lange Inkubationszeit, die von 14 Tagen bis zu über einem Jahr wechseln kann. Außer dem Speichel der erkrankten Tiere, durch den beim Beißen die Krank-

heit übertragen wird, ist auch das Zentralnervensystem, das als Hauptsitz der Erkrankung anzusehen ist, infektiös.

Durch wiederholte Übertragung solcher infektiöser Substanz unmittelbar in das Gehirn der Kaninchen werden die Erreger an den Kaninchenorganismus und an diese Übertragungsweise angepaßt — sie vermehren sich augenscheinlich schneller, denn die Inkubationszeit und der Verlauf der immer zum Tode führenden Krankheit werden verkürzt; ist hierin die Grenze erreicht, so sprechen wir mit Pasteur von einem *virus fixe*. Ob dieses Virus fixe nun zwar für das Kaninchen infektiöser, für den Menschen aber abgeschwächt ist, ob überhaupt keine eigentliche Virulenzsteigerung bei dieser vermehrten Reproduktionskraft eintritt, das sind noch unentschiedene Fragen. Jedenfalls aber gelingt es, durch subkutane Einimpfung von sehr kleinen Mengen dieses lebenden Virus Immunität hervorzurufen und durch rasch nacheinander, täglich oder jeden zweiten Tag wiederholte Impfung mit steigenden Dosen von Virus fixe eine Immunität herbeizuführen, die in den allermeisten Fällen rechtzeitig genug eintritt, um auch die schon infizierten Personen vor dem Ausbruch der Straßenwut zu schützen. Im Verlauf dieser Behandlung wird das Serum der Immunisierten *rabizid*, d. h. es bekommt die Fähigkeit, in vitro frische infizierte Nervensubstanz, das Virus fixe, wirkungslos zu machen. Pasteur führte die Verminderung der Infektionskraft des frischen Virus fixe für die ersten Impfungen durch Trocknen des Rückenmarks der der Krankheit erlegenen Kaninchen herbei — eine Abschwächung, bei der die Erreger augenscheinlich langsam absterben. Denn einerseits wird das getrocknete Rückenmark nach einiger Zeit ganz wirkungslos, und andererseits hat man auch durch sehr starke Verdünnung einer Verreibung von frischem, sehr infektiösem Mark brauchbare Impfstoffe hergestellt. Ob bei der in den meisten Wutschutzimpfungsanstalten noch gepflogenen Zubereitung des Impfstoffes durch Trocknen es von irgend welchem Nutzen ist, daß neben wenigen lebenden Erregern auch eine Mehrzahl von abgestorbenen mitverimpft wird, wissen wir nicht.

Pasteur selbst bemühte sich besonders, für Tierseuchen, Milzbrand und Geflügelcholera, abgeschwächte Impfstoffe zu gewinnen. Es gelang ihm im zweiten Falle viel leichter als im ersten, diese höchst infektiösen Septichämieerreger in der künstlichen Kultur und durch besondere Bedingungen während dieser

so abzuschwächen, daß sie bei bestimmten empfänglichen Tieren keine Erkrankung mehr hervorrufen. Er bediente sich nun immer zweier, in verschiedenem Grade abgeschwächter Kulturen: so beim Milzbrand (vgl. Abschnitt II) eines „Vaccin I", das nur noch für Mäuse virulent war, für Meerschweinchen nicht oder kaum, und eines „Vaccin II", das Meerschweinchen noch sicher tödlich infizierte, Kaninchen aber nicht mehr. Den zu immunisierenden Haustieren, Schafen, Rindern und anderen, werden zuerst Bruchteile eines Kubikzentimeters von Vaccin I eingespritzt, worauf sie gar nicht erkranken; 12 Tage später werden sie ebenso mit Vaccin II behandelt und wieder 12 Tage später soll die volle Immunität eingetreten sein. Bei Experimenten, bei denen ganz virulente Bakterienstämme in möglichster Nachahmung der natürlichen Infektion übertragen werden (z. B. durch Futter, das Sporen des virulenten Milzbrandstammes enthält), erkranken die vorbehandelten Tiere nun nicht mehr. Ganz ähnlich ist das Verfahren bei Hühnercholera und bei anderen Tierseuchenerregern, z. B. der Schweineseuche, die den Geflügelcholerabakterien nahestehen (Bakterien der hämorrhagischen Septichämie verschiedener Tierarten).

Das Wesen dieses Verfahrens liegt also darin, daß stufenweise zuerst mit lebenden Erregern, die aber für die zu schützende Tierart völlig avirulent sind, eine schwache Immunität herbeigeführt wird, auf Grund deren dann mäßig virulente Erreger ohne Gefahr verimpft werden können, und daß der Organismus durch Überstehen dieser zweiten Infektion die ausreichende Immunität auch gegen virulente Erreger erwirbt.

Diese Methoden werden heute aber nur mehr selten ausgeübt. Das Verfahren ist für die Verhältnisse der Tierzucht ziemlich umständlich und verleiht volle Immunität erst nach 24 Tagen; das ist meist zu spät, wenn es in einem von der Seuche schon bedrohten Bestande angewandt werden soll. Um es aber von vornherein allgemein anzuwenden, dazu ist es nicht nur zu kostspielig, sondern auch zu gefährlich. Es ist nämlich recht schwer, bei Massenbereitung und bei Versand der Impfstoffe die Infektiosität der beiden *Vaccins* gerade auf dem richtigen Maße zu halten: wird sie nun zu gering, so verleiht die Impfung keinen Schutz, wird sie zu groß, so erkranken die geimpften Tiere und können selbst zu Ansteckungsherden werden; besonders schwierig

ist es, gerade das richtige Verhältnis zwischen der Infektiosität der beiden Vaccins einzuhalten, damit die zweite Impfung weder gefährlich noch unwirksam sei.

Für den Milzbrand ist das Verfahren durch das von Sobernheim ausgearbeitete Prinzip der *Simultanimpfung* ersetzt worden. Sobernheim erzeugt durch wiederholte Impfung mit immer infektiöseren Milzbrandkulturen bei einem Tier eine hochgradige Immunität gegen Milzbrand. Dann gewinnt dessen Serum die Eigenschaft, auch in andere Tiere in mäßiger Menge übertragen, ihnen auf kurze Zeit einen gewissen Schutz gegen die Infektion zu verleihen; aber dieser Schutz dauert höchstens wenige Wochen und reicht auch innerhalb dieser Zeit nicht aus gegenüber einer Infektion mit höchst infektiösem Material — er ist an sich also fast wertlos. Sobernheim impft nun die zu schützenden Tiere mit diesem Serum und gleich darauf an anderer Stelle des Körpers mit einer mäßig abgeschwächten, Pasteurs Vaccin II entsprechenden Milzbrandkultur; es reicht dann die passive Immunisierung aus, diese Infektion ungefährlich zu machen, und dank ihrer erwerben die Tiere nach einigen Tagen eine ausreichende aktive Immunität auch gegen virulenten Milzbrand.

Entsprechend als Simultanimpfung ist auch das von Robert Koch ausgearbeitete Verfahren der Schutzimpfung gegen die südafrikanische Rinderpest zu deuten. Es ist das eine immer tödliche Erkrankung durch noch unbekannte Erreger, die sich im Blut der gefallenen Tiere finden; eine Impfung mit der Galle von Tieren, die auf der Höhe der Erkrankung getötet werden, überträgt die Krankheit jedoch nicht, sondern verleiht nach etwa zehn Tagen eine mindestens ein halbes Jahr dauernde Immunität. Es läßt sich zeigen, daß solche Galle virulente Erreger, daneben aber augenscheinlich ein schützendes Prinzip enthält.

Die Schutzversuche gegen Geflügelcholera hat man schon deshalb aufgegeben, weil die bedrohten Haustiere einzeln kein genügend wertvolles Objekt für so umständliche Maßregeln darstellen; für die Schweineseuche ist an Stelle der Pasteurschen Schutzimpfung mit lebenden Erregern eine solche mit *künstlichem Aggressin* nach Wassermann und Citron getreten, also eine Impfung mit Extraktivstoffen aus den Erregern, nicht mit den lebenden, mehr oder minder infektiösen Erregern selbst. Für eine Reihe anderer Tierseuchen hat man Schutzimpfungen mit irgendwie ab-

geschwächten Erregern versucht, aber ohne ein Verfahren zu finden, das Sicherheit des Erfolges mit Gefahrlosigkeit verband.

Dies ist nun für die Anwendung einer Schutzimpfung beim Menschen allererste Bedingung, und so erklärt es sich, daß das Pasteursche Prinzip der aktiven Immunisierung mit abgeschwächten lebenden Erregern auf menschliche Infektionskrankheiten keine Anwendung gefunden hat — mit einer einzigen Ausnahme, nämlich bei der Pest. Das Pestbakterium gehört auch zu der Gruppe der Erreger von hämorrhagischer Septichämie, für die Pasteur zuerst die Möglichkeit dieses Verfahrens gezeigt hatte. Aus dem angegebenen Grunde aber versuchte man mit abgetöteten Bakterienkulturen einen Schutz zu erreichen, und zwar suchte man, wie schon vorher bei anderen Bakterien, dem toten Impfstoff dadurch möglichst große Wirksamkeit zur Auslösung schützender Antikörper zu verleihen, daß man die Bakterien in Kulturmedien züchtete, in denen sie sich recht üppig und virulent entwickelten und auch Toxine produzieren sollten und daß man sie durch vorsichtiges Erhitzen, nur eben so weit, als es zur sicheren Abtötung nötig schien, oder durch Zusatz chemisch verhältnismäßig indifferenter Desinfektionsmittel abtötete, damit ihre Leibessubstanz und ihre Stoffwechselprodukte möglichst wenig verändert zur Resorption gelangten. Mit derartigem Material hat zuerst Haffkine 1897 in Indien großartige Versuche der Schutzimpfung gegen Pest an Menschen angestellt, die Erfolg zu haben schienen, und danach sind, unter anderen auch von einer deutschen Kommission in Regierungsauftrag (Gaffky, Pfeiffer, Sticker und Dieudonné), verschiedenartige Vorschriften zur Herstellung möglichst wirksamer solcher Impfstoffe angegeben worden.

Über die Zuverlässigkeit des Schutzes aber, der bei Massenimpfungen mit ihnen erreicht wird, stimmen die Erfahrungen nicht überein; bei den einzelnen Pestepidemien ist nämlich die durchschnittliche Infektiosität der Bakterien eine verschiedene, und so wird es begreiflich, daß in einer milden Epidemie eine Schutzimpfung befriedigende statistische Erfolge ergibt, die in einer anderen Epidemie gar keine Wirkung zu haben scheint. Bei dem Ausbruch der Lungenpest in der Mandschurei 1910 erwiesen sich alle diese Pestimpfstoffe wirkungslos, wie man schon im voraus vermuten durfte, weil sie die Laboratoriumstiere nicht gegen

die Infektion mit vollvirulenten Pestbakterien schützen konnten. Dagegen gelang es Kolle mit stark abgeschwächten, auch für Meerschweinchen gar nicht mehr virulenten, lebenden Kulturen, wenn sie in genügender Dosis verimpft werden, bei hochempfänglichen Affen eine völlige Immunität auch gegen die Impfung mit virulenten Bakterien herbeizuführen; Strong zeigte in Versuchen, die er auf den Philippinen an einer großen Reihe zum Tode verurteilter Verbrecher anstellte, daß diese lebenden, avirulenten Pestkulturen auch Menschen in entsprechend großen Mengen ohne Gefahr eingeimpft werden konnten und daß das Serum der so Geimpften die gleiche bakterizide Fähigkeit gegenüber virulenten Pestbakterien gewinnt, wie das der immun gemachten Affen.

Wirkliche Erfolge der Schutzimpfung mit abgetöteten Bakterien sind bisher nur gegen den Unterleibstyphus festgestellt worden. Schon 1888 fanden Chantemesse und Widal, daß sich Versuchstiere gegen tödliche Infektion mit Typhusbazillen durch wiederholte Impfung mit Kulturen, die durch Kochen abgetötet waren, schützen ließen. Aber dies führte zunächst nicht zu praktischen Erfolgen, einmal, weil sich die Versuchstiere und der Mensch Typhusbakterien gegenüber allzu verschieden verhalten, und andererseits, weil man nach unberechtigten Analogieschlüssen sich bemühte, durch die Schutzimpfung eine antitoxische Immunität herbeizuführen. Erst als durch R. Pfeiffers Untersuchungen es wahrscheinlich gemacht war, daß bei der Immunität gegen Typhus die spezifischen bakteriziden Serumbestandteile die Hauptrolle spielen, gelang es ihm mit Kolle 1898, ein brauchbares Schutzimpfungsverfahren für den Menschen anzugeben, fast gleichzeitig ebenso Wright in England. Das Wesentliche der Methode ist die Einimpfung kleiner Mengen Kultur, die bei geringen Hitzegraden (52 bis 60° C) abgetötet sind; in welcher Weise die Impfmenge zu berechnen und abzumessen ist, darüber sind die Autoren verschiedener Ansicht; die einen nehmen die Giftigkeit für Meerschweinchen als Maßstab und wählen als erste Impfdosis für den Menschen diejenige, die gerade ein junges Meerschwein zu töten vermag, oder Bruchteile davon; Wright versucht die Zahl der Bakterien festzustellen und nimmt 100 bis 400 Millionen zu einer Impfung; von den deutschen Autoren dagegen wird einfach die Menge frischer Agarkultur bestimmt

und davon zwischen 2 mg und dem dreißigsten Teil dieser Menge zur ersten Impfung verwendet; die oberen Grenzwerte in diesen drei Maßen entsprechen einander ungefähr. Diese Grenzwerte rufen heftige Entzündungserscheinungen an der Impfstelle und den zugehörigen Lymphwegen hervor und außerdem Allgemeinsymptome, wie Kopfschmerzen, Fieber (meist mit Schüttelfrost beginnend), Schwächezustände, die bei verschiedenen Personen in sehr verschiedenem Maße auftreten, aber meist am zweiten Tage völlig schwinden. Eine Woche bis 11 Tage nach der Impfung lassen sich im Blut Agglutinin und bakterizide Ambozeptoren gegen Typhusbazillen nachweisen. Nun wird in der Regel eine zweite und, falls man mit kleinen Anfangsdosen begonnen hat, womöglich noch eine dritte Impfung mit steigenden Dosen vorgenommen; die Reaktion darauf ist meist schwächer, zuweilen, wenn sie nach der ersten Impfung mild war, auch stärker als bei dieser.

Diese Schutzimpfungen sind in großem Maßstabe vorgenommen worden in der englischen, der deutschen und der amerikanischen Armee an Truppen, die auf typhusinfizierte Kriegsschauplätze (Buren- und Hererokrieg) oder in Garnisonen und Landstriche, in denen Typhus endemisch ist (Indien, mexikanische Grenze) zogen. Da sie nur bei Zustimmung der zu Impfenden vollzogen wurden und auch andere Umstände (allzu rasche Einschiffung, Mangel an Impfstoff für die große Zahl der Mobilisierten) die allgemeine Durchführung hinderten, so befanden sich in diesen Kriegen und Garnisonen immer Geimpfte und nicht Geimpfte in großer Zahl nebeneinander.

Die Erfahrung darüber, wie viele von diesen und von jenen an Typhus erkrankten und wie die Erkrankung bei ihnen verlief, stellt daher ein Massenexperiment dar; die Verwertung dieser statistischen Daten wird aber dadurch erschwert, daß die Bedingungen, unter die die einzelnen Soldaten kamen, doch außerordentlich mannigfaltig waren, insbesondere auch, wie lange nach der Schutzimpfung sie der Infektionsgefahr ausgesetzt blieben; dazu kommt, daß das Ergebnis von sehr vielen verschiedenen Beobachtern und oft unter sehr ungünstigen Umständen aufgezeichnet wurde, und endlich, daß die Zahl der Impfungen und die verimpften Dosen auch in den einzelnen Armeen und Truppenteilen nicht einheitlich waren, die Statistik des Erfolges aber diese Unterschiede nicht alle berücksichtigen kann. Trotz alledem kann man sagen, daß

die Immunisierung sich bewährt hat, insofern von den zweimal Geimpften verhältnismäßig wenige an Typhus erkrankten und auch bei diesen die Krankheit fast immer leichter verlief, als im Mittel bei den Ungeimpften. Ein vollkommener Schutz gegen die natürliche Infektion unter sehr ungünstigen Bedingungen (durch Entbehrungen oder andere Krankheiten geschwächte Körper) wird aber nicht verliehen — jedenfalls nicht für längere Zeit. Wie lange die beste Schutzwirkung dauert, ob etwa nur ein halbes Jahr oder länger, ist auch noch ungewiß.

Ein noch ungeklärter Streitpunkt ist es auch, ob unmittelbar auf die Impfung ein Zustand erhöhter Empfänglichkeit folgt, wie Wright annimmt, was aber Pfeiffer und Friedberger aus den Eigenschaften des Serums der Geimpften nicht entnehmen konnten. Dies ist für die Anwendung der Schutzimpfung von großer Bedeutung, denn davon hängt es ab, ob man sie auch vornehmen darf an Orten, wo schon eine Epidemie im Ausbruch zu sein scheint, also möglicherweise die zu Impfenden sich schon im Inkubationsstadium befinden oder in den nächsten Tagen der Infektion ausgesetzt sein werden (z. B. Krankenpfleger, die sofort ihren Dienst anzutreten haben), oder nur bei Truppen und Einzelindividuen, die noch eine längere Ruhe- und Schonungszeit vor sich haben, ehe sie sich der Infektion aussetzen, z. B. vor einer Seereise in die gefährlichen Gebiete stehen. Im zweiten Falle wird das Anwendungsgebiet dieser Schutzimpfung immer ein beschränktes bleiben, zumal ja der Schutz auch kein sehr lange dauernder ist.

Man hat die Impfmethode zu verbessern gesucht durch andersartige Zubereitung der Bakterien oder durch Verwendung von Extrakten aus ihnen: eine Verbesserung, d. h. Linderung der Beschwerden nach der Impfung, bei gleicher immunisierender Wirkung oder eine Steigerung der letzteren hat man nicht erzielt.

Von den vielen ähnlichen Versuchen, mit abgetöteten Bakterien gegen menschliche Infektionskrankheiten zu schützen, seien nur die Schutzimpfungen gegen Cholera erwähnt: da die Cholera beim Menschen keine Septichämie darstellt, sondern die Vibrionen lediglich auf den Darmkanal beschränkt bleiben, so wagte Haffkine hier auch lebende Vibrionen subkutan zu verimpfen; später, nach Pfeiffers Untersuchungen, verfuhr man ganz entsprechend wie beim Typhus; die Beschwerden nach der Impfung sind im allgemeinen geringer als bei diesem.

Aus Indien und aus Japan liegen statistische Berichte vor, daß die zweimalige Impfung einen bedeutenden Schutz gegen die Ansteckung und auch einen weniger gefährlichen Krankheitsverlauf bewirkt, falls doch Infektion erfolgt. Gleichwohl wird diesen Schutzimpfungen heute keine große Bedeutung beigelegt: einmal wegen der eben beim Typhus besprochenen Bedenken, unter welchen Umständen sie angewendet werden dürfen, und zweitens, weil in Friedenszeiten die hygienischen Maßregeln, Isolierung der Kranken, Desinfektion ihrer Abgänge und Vorsorge für Reinheit des Trinkwassers und der roh genossenen Nahrungsmittel, wirksamere Mittel gegen die Ansteckung und die Verbreitung der Epidemie darstellen, als es die Massenimpfungen je sein können. Dasselbe gilt vom Typhus und (mutatis mutandis) von der Pest; auch wenn die Schutzimpfungsverfahren gegen diese Krankheiten noch verbessert und als zuverlässig erprobt sein sollten, werden sie doch wohl nur bei Ärzten und Krankenpflegern, die wissen, daß sie sich der Infektion aussetzen müssen, zu regelmäßiger Anwendung gelangen.

Von den vielen Verfahren, ungefährliche und doch wirksame Impfstoffe zur aktiven Immunisierung zu gewinnen, verdient noch eines aus theoretischen Gründen Erwähnung, obgleich es noch zu keiner ausgedehnten erfolgreichen Erprobung gekommen ist, nämlich Besredkas *Impfungen mit sensibilisierten Bakterien.* Er gewinnt Immunsera und behandelt virulente Bakterien mit ihnen, derart, daß diese sich mit den spezifischen Antikörpern beladen, dann entfernt er das überschüssige Serum, tötet die Bakterien der Sicherheit wegen noch in einer die chemische Struktur möglichst schonenden Weise ab und verwendet sie als Impfstoff. Nach den einfachsten ursprünglichen Vorstellungen der Ehrlichschen Seitenkettentheorie sollten derartig mit Antikörpern beladene Antigene eigentlich gar nicht mehr oder doch wesentlich schlechter immunisierend wirken als ohne solche Vorbehandlung. Besredka hat gezeigt, daß man mit ihnen doch sehr wohl eine kräftige Antikörperproduktion auslösen kann, und er glaubt, die Impfungen durch diese Vorbehandlung ungefährlicher zu machen. Von anderer Seite ist seinen Impfstoffen aber ein Vorzug nicht zuerkannt worden.

Analog diesen Besredkaschen Impfstoffen ist nun das neue Verfahren Behrings, Menschen aktiv gegen Diphtherietoxin zu immunisieren, das dadurch sich besonders hervorhebt, weil man

bisher gegen Toxine und toxisch wirkende Bakterien lediglich die passive Immunisierung zu verwenden strebte und die aktive dem Krankheitsverlauf überließ. Behring verwendet nämlich Mischungen von Toxin und Antitoxin, in denen das erstere (wenigstens für das Meerschweinchen) ganz oder fast ganz neutralisiert ist, und erzeugt damit beim Menschen Grade der antitoxischen Immunität, wie sie durch die Übertragung von antitoxischem Tierserum nie zu erreichen sind und auch im Verlauf einer Diphtherieinfektion noch nie beobachtet waren. Da wir die Antitoxine und die Heilserumbehandlung im 27. und 28. Abschnitt noch eingehender behandeln müssen, so genügt hier dieser Hinweis auf das neue Verfahren.

XXV. Aktive Immunisierung zu Heilzwecken.

Die Verwendung von lebenden und toten Bakterien, um mit ihnen Schutz vor der Ansteckung zu verleihen, war, wie wir gesehen haben, ein nach alten Erfahrungen naheliegender Gedanke; ganz anders die Idee, sie bei kranken Individuen zu Heilzwecken zu verimpfen. Diese Vorstellung lag der wissenschaftlichen Medizin ganz fern und auch heute, wo wir wissen, daß solche Impfungen in manchen Fällen sicher nützlich sind, können wir nur vermutungsweise diese Wirkung erklären.

Robert Koch beobachtete bei Meerschweinchen, daß eine zweite Hautimpfung mit Tuberkelbazillen bei schon infizierten und erkrankten Tieren ganz anders verläuft, wie eine erste. Während bei dieser die Wunde zunächst heilt, dann sich aber ein Knötchen in der Narbe bildet und von hier aus sich die Infektion weiter ausbreitet, entsteht bei der Nachinfektion eine Hautnekrose und ein offenes Geschwür, das in vielen Fällen ausheilt, ohne daß eine Hauttuberkulose eintritt. Heute deuten wir das mit v. Pirquet als allergische Reaktion, für Robert Koch, 1890, aber war es eine ganz einzigartige Tatsache. Weiter beobachtete er dann, daß die Verimpfung von größeren Mengen von Tuberkelbazillen beim tuberkulösen Meerschweinchen heftige, oft tödliche Allgemeinreaktionen hervorrief, die wiederholte Verimpfung sehr kleiner Mengen das aber nicht tat, sondern schlimmstenfalls mäßige Reaktionen bewirkte, die auf die schon erkrankten Gewebspartien

beschränkt waren, und daß in diesem Falle der Verlauf der Tuberkulose durch die Nachimpfungen günstig beeinflußt wurde. Daraus schloß er, daß die Tuberkelbazillen neben dem krankheitserregenden auch ein heilungsförderndes Prinzip enthalten müßten, und bemühte sich, dies letztere vom ersten zu trennen. Die einfache Abtötung schien dazu nicht auszureichen, denn auch tote Tuberkelbazillen lösen am Ort der Einimpfung und in Organen, in die sie verschleppt werden, die Bildung typischer Tuberkelknötchen aus, wenn auch dieser Prozeß sich natürlicherweise nicht weiter ausbreitet. In einem Glycerinextrakt aus Tuberkelbazillenkulturen, dem *Alttuberkulin*, wie wir heute sagen, glaubte dann Koch das spezifische Heilmittel der Tuberkulose gefunden zu haben und gab es Ende 1890 bekannt.

Der begeisterten Anerkennung, die es in den ersten Monaten fand, folgte bald eine große Enttäuschung: denn es handelte sich zwar um ein sehr wirksames Mittel, aber seine Wirkung erwies sich in vielen Fällen als schädlich und auch in vielen anderen konnte ein dauernder Nutzen, eine Ausheilung der tuberkulösen Infektion, nicht beobachtet werden. Gleichwohl blieben die Ärzte, die es in vorsichtiger Weise an nicht zu schwer Erkrankten verwendeten, von seinem Nutzen überzeugt, und so wird seit der ersten Mitteilung Kochs unausgesetzt an der Verbesserung des Tuberkulins und der Behandlungsmethoden gearbeitet und der Kreis der Ärzte, die es mit Erfolg verwenden, ist immer größer geworden. Aber da man inzwischen auch über die Spontanheilungen der Tuberkulose viele Erfahrungen gesammelt hat und für die schweren Tuberkulosefälle noch immer keine ungefährliche und wirksame Behandlungsmethode gefunden ist, so bleibt seine Anwendung auf mittlere Fälle beschränkt, die unter rein diätetischer Behandlung keine Besserung zeigen. Die Indikationsstellung und die Leitung der Behandlung, d. h. die Größe der einzelnen Dosen und die Intervalle zwischen den Impfungen, sind durchaus der Erfahrung und der „Kunst" des einzelnen Arztes überlassen.

Denn es sind zwar sehr viel Theorien über das Wesen der Tuberkulinwirkung aufgestellt worden, und die Entdeckung der Allergie und Anaphylaxie haben diesen Untersuchungen neuen Aufschwung gebracht, aber eine die Mehrzahl der Forscher befriedigende Erklärung ist noch nicht gefunden worden. Und so scheint es im Rahmen dieses Buches besser, auf eine Aufzählung

solcher unbewiesenen Hypothesen zu verzichten. Nur über die Arten der heute verwendeten Tuberkuline sei einiges gesagt: R. Koch selbst hat die ursprüngliche Extraktmethode dadurch ersetzt, daß er die gesamte Leibesmasse der Tuberkelbazillen in chemisch möglichst wenig verändertem, aber doch ungefährlichem Zustand, d. h. mechanisch zu Trümmern verrieben, zur Resorption zu bringen suchte; in diesem Bestreben stellte er die Präparate *T. R.* und *Bazillenemulsion* (= *Neutuberkulin*) her und ließ sie in den Handel bringen. Nachdem er erkannt hatte, daß bei den unangenehmen Wirkungen wiederholter oder großer Tuberkulinimpfungen auch die Überempfindlichkeit gegen Albumosen und Eiweißstoffe, die gar nicht den Tuberkelbazillen eigen sind, mitspielen, gab er ein Verfahren an, die Tuberkelbazillen zur Tuberkulinbereitung auf eiweiß- und peptonfreiem Nährboden zu züchten, das erst nach seinem Tode veröffentlicht wurde. Andere Forscher haben versucht und versuchen noch, durch verschiedene Extraktionsmethoden oder durch Behandlung der Tuberkelbazillen oder der Extrakte aus ihnen mit verschiedenartigen Enzymen im Sinne der ersten Bestrebungen Kochs das „heilende Prinzip" von schädlichen Nebenwirkungen zu befreien; Besredka verwendet sensibilisierte Tuberkelbazillen (vgl. vorigen Abschnitt, S. 221), und viele Autoren versuchen mit abgeschwächten oder von vornherein für den Menschen kaum virulenten Rassen oder Abarten des Tuberkelbazillus (aus Kaltblütertuberkulose und anderen) eine gefahrlose Immunisierung herbeizuführen.

Ebenso mannigfaltig sind die Angaben über die Behandlungsweise: ob dabei die fieberhaften allergischen Reaktionen möglichst zu vermeiden seien, oder ob sie, wenn sie ein gewisses Maß nicht übersteigen, die Heilung befördern oder zur „Immunisierung" unvermeidlich seien; ob die Impfungen regelmäßig jeden dritten bis fünften Tag vorgenommen werden und nur die Dosen, je nach der Wirkung der letzten Impfung, bemessen werden sollen, oder ob die Pausen größer genommen und selber variiert werden sollen; ob die gleichen sehr geringen Gaben (bis herab zu $^1/_{100\,000}$ mg!) lange Zeit wiederholt oder eine möglichst rasche Steigerung derselben und Toleranz für große Tuberkulinmengen (5 mg von Bazillenemulsion, 100 mg von Alttuberkulin!) erstrebt werden soll. Das alles ist nämlich abhängig von den Vorstellungen, die sich die Autoren von der Tuberkulinwirkung und dem Ziel der Be-

handlung machen: ob sie dies in einer ständigen Anregung der Überempfindlichkeit oder in der Herbeiführung und Unterhaltung eines antianaphylaktischen Zustandes oder in der aktiven Immunisierung gegen die vermutlich durch den anaphylaktischen Abbau entstehenden Toxine oder in der Herbeiführung einer antibakteriellen Immunität durch Opsonin oder sonstwie suchen; umgekehrt entscheiden sie sich auch wieder für diese oder jene Theorie nach ihren klinischen Erfahrungen, die ihnen danach am besten verständlich dünken.

Wir haben im 17. Abschnitt Wrights Opsonintheorie kennen gelernt und daß er die opsonische Serumwirkung und die durch sie bedingte Phagozytose für den Grundstein und das Maß fast jeder antibakteriellen Immunität ansah. Nun fand er bei Tuberkulösen auch abnorme opsonische Indices gegen Tuberkelbazillen, und zwar in der Regel bei der chronisch verlaufenden Knochen-, Gelenk- oder Hauttuberkulose, und im Beginn von Lungenaffektionen einen verminderten Index (unter 0,8), bei fieberhaften Schwerkranken rasches Schwanken des Index zwischen kleinen und großen Werten, bei manchen chronisch Kranken mit leidlichem Zustand oder deutlicher Besserung aber dauernd erhöhte Indices (über 1,2 bis zu 2,0). Nach Impfungen mit Tuberkelbazillenemulsion bei Gesunden und bei Kranken aber beobachtete er erst ein Sinken des Index (*negative Phase*), dann ein Steigen über die Norm und über den früheren Stand (*positive Phase*). Daraus schloß er, daß wir im opsonischen Index das Mittel besäßen, die Tuberkulinbehandlung individuell zu gestalten und daß sie nur bei ständiger Kontrolle des opsonischen Index gefahrlos durchgeführt werden könne. Andere Autoren aber konnten seine Angaben nicht bestätigen, daß der opsonische Index ein besseres Reagens auf die Wirkung der einzelnen Tuberkulinimpfung sei als die übrigen klinischen Erscheinungen, und er selber sah sich nach einigen Jahren genötigt, zuzugeben, daß die ständige, gewissenhafte Kontrolle des opsonischen Index während der Behandlung so, wie er sie zuerst verlangt hatte, einfach undurchführbar sei. Als dauerndes Ergebnis seiner Untersuchungen ist nur eine Behandlungsmethode geblieben, die mit viel kleineren Tuberkulingaben beginnt, als bis dahin üblich war, sie seltener einspritzt und weniger steigert, weil weder die Gewöhnung an große Tuberkulingaben, noch die Auslösung von anaphylaktischen Reaktionen, sondern eben nur

die dauernde Erhöhung des opsonischen Index als das Ziel betrachtet wird.

Die Beobachtung, daß bei den fiebernden Tuberkulösen der opsonische Index großen Schwankungen unterworfen ist, ähnlich, wie wenn man bei Gesunden in kurzen Zeiträumen große Tuberkulingaben einspritzt und negative und positive Phasen sich infolgedessen rasch ablösen, führte Wright zu der Vorstellung, daß auch bei diesen Kranken die Tuberkelbazillensubstanz nicht gleichmäßig, sondern in Schüben in den Kreislauf gelange; einen solchen Einbruch des Antigens, der z. B. bei chirurgischer Tuberkulose durch Bewegungen des kranken Gelenkes oder durch Massage, bei Lungenkranken durch körperliche Anstrengung jeder Art herbeigeführt werden könne, bezeichnet er als *Autovaccination*, und er fand bei klinischer Beobachtung nach solchen absichtlich herbeigeführten Vorgängen die gleichen Schwankungen des Index, wie nach Impfungen. Das führte ihn zu einer recht fruchtbaren Theorie der physikalischen und diätetischen Heilfaktoren bei der Tuberkulose — Ruhe und Bewegung, Massage, venöse Stauung und aktive Hyperämie —, die er alle unter dem Gesichtspunkt betrachtet, daß sie einerseits solche Autovaccinationen herbeiführen, die je nach der Menge der resorbierten Bakteriensubstanz und der zeitlichen Folge von Nutzen oder von Übel sein, nämlich den Antikörpergehalt des Blutes steigern oder mindern können, und daß sie andererseits die Einwirkung der vorhandenen Blutantikörper auf die Krankheitsherde beeinflussen.

Wright stellte seine Untersuchungen aber nicht nur mit Tuberkelbazillenemulsion und an Tuberkulösen an, sondern er untersuchte auch bei allen möglichen anderen Infektionskrankheiten den opsonischen Index und die Wirkung der subkutanen Einimpfung der abgetöteten Erreger. Da fand er besonders bei Individuen, die an Furunkulose (einer Vereiterung von Haarbälgen und der zugehörigen Talgdrüsen durch Staphylokokken) litten, daß ihr opsonischer Index gegen Staphylokokken vermindert war, daß er sich steigern ließ durch subkutane Einimpfung der abgetöteten, aus ihren Eiterherdchen gezüchteten Kokken und daß die Krankheitsherde durch diese Impfungen beeinflußt wurden: in der negativen Phase steigerte sich die Entzündung und dehnten sich einzelne Herde aus, bei dauernder Erhöhung des Index aber heilten sie und der ganze, gerade bei den behandelten

Patienten vorher monatelang immer rezidivierende Krankheitsprozeß aus.

Wright baute auf diese und die Beobachtungen an sogenannter chirurgischer Tuberkulose die Theorie auf, daß solche örtliche Infektionen deshalb nicht zur Heilung kämen, weil die Substanz der Erreger nicht in geeigneter Form und Menge in den Kreislauf gelange, um als Antigen in Ehrlichs Sinne eine genügende Produktion von Antikörpern anzuregen, und daß deshalb erst die künstliche Einimpfung dieser Antigene die Antikörperbildung auslöse und damit die Heilung einleite. Wir dürfen diese Theorie wohl, unter Verwertung der ihm bei ihrer Formulierung noch nicht bekannten Erfahrungen über Allergie, aber ganz im Sinne seiner oben wiedergegebenen Ausführungen, dahin ergänzen, daß die lokale allergische Reaktion, die nach einer solchen Anreicherung des Blutes mit Antikörpern am Sitz der antigenen Erreger eintritt, zu einer stärkeren Durchblutung des Krankheitsherdes führt, und damit nun erst die alten und neuen Streitkräfte des Organismus (normale und spezifische Serumbestandteile und Leukozyten) an die Hauptstellung des Feindes herankommen und so dessen endgültige Niederwerfung herbeiführen.

Wright legte auch bei diesen Staphylokokkenerkrankungen großen Wert auf die Kontrolle und Leitung der Behandlung durch den opsonischen Index und darauf, daß hierbei und zur Behandlung die aus dem Kranken selbst gezüchteten Kokkenstämme benutzt werden, weil Staphylokokken anderer Herkunft häufig die abnorme opsonische Kraft des Krankenserums weniger erkennen lassen und besonders auch weniger wirksam seien. Er verlangt also *autogene Vaccins*, wie er sagt; gegen diese Bezeichnung eines aus toten Bakterien bestehenden Impfstoffs als ein *Vaccin* ist mit Recht von deutschen und französischen Autoren Widerspruch erhoben worden, weil diese Bezeichnung, die von der *Vaccine*, der Jennerschen Kuhpockenlymphe hergenommen ist, von Pasteur absichtlich verallgemeinert wurde zum Namen aller aus abgeschwächten lebenden Erregern bestehenden Impfstoffe, ihre Übertragung auf abgetötete hochvirulente (eben die „autogenen") Bakterien also eine verwirrende Unklarheit in der Nomenklatur bedeute. Gleichwohl ist im englischen Sprachgebiet der Ausdruck Vaccin für die nach Wright bereiteten Impfstoffe allgemein angenommen worden und wird auch von seinen Anhängern in Deutschland meist ge-

braucht[1]). Eine bessere Bezeichnung dieser Behandlungsmethode ist *Bakteriotherapie.*

Während Wright dieses Verfahren zuerst ausdrücklich nur für örtliche Infektionsprozesse mit mangelnder Allgemeinreaktion vorschlug, wurden bei dem raschen Siegeszug seiner Ideen, besonders durch die englische und amerikanische Ärztewelt, diese autogenen Impfstoffe bald auch für Allgemeinerkrankungen und sogar bei echten septichämischen Infektionen (und mit ausdrücklicher Billigung durch Wright) versucht und auch auf Grund einzelner klinischer Erfahrungen empfohlen. Inzwischen ist es aber davon wieder still geworden; dagegen hat diese Behandlungsmethode die Erprobung durch langjährige Erfahrung und nüchterne Kritik bestanden bei der Furunkulose und anderen durch Staphylokokken verursachten hartnäckigen Hautkrankheiten, wie auch bei gewissen Formen der gonorrhoischen Infektion. Bei dieser letzteren ist es besonders bedeutungsvoll, daß die Bakteriotherapie sich nur zu bewähren scheint bei Formen der Erkrankung, auf die Wrights ursprüngliche Überlegungen zutreffen. Denn die Impfung mit toten Gonokokken ist vollständig wirkungslos bei der akuten Schleimhautinfektion, und ihre Wirksamkeit ist sehr zweifelhaft bei chronischen Schleimhauterkrankungen; ebenso versagt sie in den sehr seltenen Fällen, wo durch Gonokokken schwerere, von Fieber begleitete Allgemeinerscheinungen ausgelöst werden, bei akutem gonorrhoischen Gelenkrheumatismus z. B. und bei der gonorrhoischen Endocarditis. In diesen Fällen mangelt es eben nicht an der Resorption des Antigens, und bei den reinen Schleimhauterkrankungen werden auch die durch die Impfung vermehrten Antikörper des Blutserums kaum zur Wirkung gelangen. Dagegen bewährt sich die Wrightsche Impfbehandlung gut bei schleichend und ohne Fieber verlaufenden Gelenkaffektionen und bei Entzündungen der Beckenorgane.

[1]) Hier sei noch auf einen anderen, in der populären Behandlung von Immunitätsfragen häufigen Mißbrauch hingewiesen, der droht, sich weiter auszubreiten: nämlich, daß alle Impfstoffe, auch die aus den Erregern in vitro bereiteten, nach Analogie des populärsten, des Diphtherieheilserums, als Serum bezeichnet werden. Dieser Mißbrauch scheint vor allem von Frankreich auszugehen, vielleicht weil die dortigen Ärzte deshalb für ihn wenig Empfindung haben, weil sie gewohnt sind, auch die einfache physiologische Kochsalzlösung als sérum artificiel zu bezeichnen.

Von der Kontrolle des opsonischen Index sieht man jetzt auch bei den Staphylo- und Gonokokkenimpfungen fast immer ab und regelt die Behandlung nach der klinischen Erfahrung bei früheren Fällen und den allgemeinen und örtlichen Symptomen, die der Kranke nach den Impfungen aufweist. Ebenso verzichtet man meist auf die Herstellung autogener Impfstoffe, weil das dazu nötige Zusammenarbeiten des behandelnden Arztes und eines bakteriologischen Laboratoriums, dessen wissenschaftlicher Leiter diesen Aufgaben seine Zeit widmet, meist undurchführbar und jedenfalls sehr kostspielig ist. Wright selbst hat zuerst im Vorrat bereitete *Staphylokokkenvaccins* zur Behandlung von Furunkulose zum Verkauf gegeben und neuerdings sind auch Gonokokkenimpfstoffe im Handel, deren Brauchbarkeit gerühmt wird. Damit ist aber die Erfahrung nicht widerlegt, daß in manchen Fällen ein autogener Impfstoff, wenn er sich beschaffen läßt, diesen *Standardvaccins* überlegen sei.

Wahrscheinlich ist diese Behandlungsmethode auf alle Fälle anwendbar, in denen örtliche, mehr oder weniger abgekapselte Bakterienherde im Körpergewebe bestehen und chronische oder rezidivierende Krankheitserscheinungen hervorrufen. Aber ihre vielfache Anwendung und Erprobung wird durch die Schwierigkeit verhindert, in jedem Falle erst die betreffenden Erreger zu isolieren und Impfstoff aus ihnen zu bereiten. Damit wird aber Wrights Verdienst, die aktive Immunisierung zu Heilzwecken zuerst als allgemeines Prinzip aufgestellt und auf verschiedenartige Infektionen angewendet zu haben, nicht geschmälert.

XXVI. Passive Immunität. Antiinfektiöse Heilsera.

Die Immunität, die ein weibliches Tier während der Schwangerschaft durch Überstehen einer Infektionskrankheit oder durch künstliche aktive Immunisierung erwirbt, wird häufig in mehr oder minder hohem Grade auf die Neugeborenen übertragen. So wenig widerstandsfähig diese im allgemeinen sind, so zeigen die von einem immunisierten Tiere stammenden doch gegen die Ansteckung und gegen Toxine größere Widerstandskraft als die von normalen Müttern geborenen und man kann in ihrem Blute auch

verschiedene Antikörper, je nachdem solche bei der aktiven Immunisierung der Mutter auftraten, nachweisen. Der Gehalt an diesen Antikörpern im Blute der Mutter und des Jungen ist fast immer verschieden; meist bei dem Kinde geringer als bei der Mutter, in einigen Fällen aber auch umgekehrt. Unter die Tatsachen einer solchen ererbten Immunität kann man auch die Beobachtung rechnen, daß die Empfänglichkeit des menschlichen Säuglings, der im allgemeinen sehr geringe Resistenz gegen Infektion besitzt, für gewisse, weit verbreitete Infektionskrankheiten, wie z. B. Masern und Diphtherie, relativ gering ist und erst im Laufe des ersten Lebensjahres oder noch später den höchsten Grad erreicht, um dann nach Jahren, nach Überstehen der Erkrankung oder vielleicht nach unbemerktem Überwinden mehrfacher Infektionen mit schwach virulenten Erregern, der Immunität zu weichen, die die Mehrzahl der Erwachsenen gegenüber den sogenannten Kinderkrankheiten besitzt. Hier ist es wahrscheinlich, wenn auch bisher nicht beweisbar, daß das Neugeborene etwas von dieser vor der Schwangerschaft erworbenen Immunität seiner Mutter erbt, was ihm in den ersten Lebenswochen oder Monaten einen relativen Schutz verleiht.

In solchen Fällen, in denen die aktive Immunisierung der Mutter vor der Empfängnis statthatte, ist es klar, daß die Immunität des Neugeborenen nur passiv erworben sein kann. Auf der anderen Seite beweist der verschiedene Gehalt an Antikörpern im Blute von Mutter und Kind, daß diese nicht ohne weiteres durch die trennende Zellschicht aus dem einen in den anderen Kreislauf übertreten. In den meisten Fällen, in denen man solche Antikörper der Menge nach bestimmen kann, ist aber die Infektion und Immunisierung während der Schwangerschaft erfolgt, und es ist gar nicht entschieden, ob es sich um passive oder aktive Immunisierung des Fötus handle, d. h. ob nicht Krankheitserreger oder Antigen in seinen Kreislauf gelangt sind.

Daß innerhalb des Uterus eine Infektion des Fötus erfolgen kann, ist altbekannt; bei der Syphilis ist es ja die Regel. In seltenen Fällen, wenn hochschwangere Frauen an Scharlach erkranken, zeigt das Neugeborene den Ausschlag. Es ist verständlich, daß in ähnlichen Fällen, wenn die Infektion früher erfolgt und falls eine Frühgeburt, die dann immer das Wahrscheinlichste ist, ausbleibt, das Neugeborene eine intrauterin aktiv

erworbene Immunität besitzt. Die Erfahrung lehrt auch, daß erkennbare Krankheitsprozesse in der Plazenta in solchen Fällen nicht vorhanden sein müssen, daß auch ohne sie die Erreger von der Mutter auf den Fötus übergehen. So ist auch kein Grund vorhanden, diese Möglichkeit für ungeformte Antigene, wie Toxine, auszuschließen. Solange wir nun die Konstitution der Antigene und der Antikörper nicht genau kennen, und andererseits ebensowenig die Eigenschaften des Filters, das mütterliches und fötales Blut trennt und das jedenfalls hochmolekulare Nährstoffe von jenem in dieses übertreten läßt, ist es bei den meisten Beobachtungen nicht möglich, zu unterscheiden, wie weit die beim Fötus vorhandenen Antikörper ihm passiv übertragen und wie weit sie von ihm selbst gebildet sind. Sichere Beweise für die passive Übertragung bilden die, nicht allzu häufig, festgestellten Fälle, in denen die Immunisierung der Mutter längere Zeit vor der Empfängnis abgeschlossen war, oder Antikörper, die der Mutter durch Impfung einverleibt waren, auf die Frucht übergingen. Das wechselnde Verhältnis im Antikörpergehalt von Mutter und Fötus lehrt aber, daß jedenfalls dem Plazentarfilter eine auswählende Bedeutung zukommt, so daß auf beiden Seiten desselben ein höherer Gehalt bewahrt bleiben kann.

Eine Übertragung der Immunität vom Vater her ist in keinem Falle einwandfrei festgestellt worden und überhaupt keine Tatsache, die für die Vererbung der erworbenen Immunität im eigentlichen Sinne, d. h. als einer essentiellen, weiter vererbbaren Eigenschaft des Kindes spricht.

Dafür, daß die beim Neugeborenen nachweisbaren Antikörper ihm aus dem mütterlichen Blut passiv übertragen sind, spricht auch, daß sie meist bald aus seinem Blut schwinden. Verhältnismäßig lange in gleichmäßiger Menge bleiben sie nur bei manchen Tierarten bestehen, solange die Jungen von den immunen Müttern gesäugt werden. In der Milch immunisierter Tiere, auch nach passiver Übertragung der Antikörper, lassen diese sich meist, in geringerer Konzentration als im Blutserum, nachweisen. P. Ehrlich hat bei Mäusen, die teils mit Abrin und anderen pflanzlichen Toxinen immunisiert, teils nicht vorbehandelt waren, durch Vertauschung der Jungen gezeigt, daß die antitoxische Immunität sowohl intrauterin passiv übertragen, als auch durch die Milch immuner Mütter längere Zeit erhalten wird, als wenn kein Anti-

toxin in dieser Weise zugeführt wird. Zahlreiche Versuche mit anderen Tierarten haben wechselnde Erfolge gehabt und besonders bei Meerschweinchen gelingt die passive Immunisierung durch antikörperhaltige Milch nicht. Augenscheinlich ist der Säugling nur in der ersten Lebenszeit fähig, mit der Muttermilch zugeführte Antikörper unzersetzt zu resorbieren, und diese Zeit dauert bei den Tierarten verschieden lange, um so kürzer, je früher die jungen Tiere normalerweise andere Nahrung zu verdauen vermögen. In artfremder Milch, ja auch arteigene, aber als Serum eingeführte Antikörper vermögen auch diejenigen jungen Tiere nicht zu verwerten, die die als Muttermilch eingeführten speichern.

So ist also eine passive Immunisierung durch Fütterung nur ganz ausnahmsweise beim Säugling möglich. Sonst sind wir zur Anwendung der passiven Immunisierung ausschließlich darauf angewiesen, Immunserum *parenteral*, durch Impfung unter die Haut, in eine seröse Höhle oder unmittelbar in das Gefäßsystem zuzuführen.

Wir haben im vierten Abschnitt gesehen, welche grundlegende Bedeutung die Erfahrung, daß sich Antitoxine in dieser Weise übertragen lassen, für die Erforschung der Immunität gehabt hat, und daß die antitoxischen Heilsera die erste reife Frucht dieser Forschungen waren; im 20. Abschnitt aber wurde auch hervorgehoben, daß nur für die von einer Minderzahl von Erregern, den Nekroparasiten Bails, hervorgerufenen Krankheiten, die Toxinbildung und die antitoxische Immunität das für den Verlauf Ausschlaggebende sind. Man hat sich gleich nach der Einführung der antitoxischen Heilsera bemüht, ähnlich wirkende spezifische Heilmittel auch für jene Infektionskrankheiten zu finden, bei denen Bildung und Absättigung von eigentlichem Toxin fehlt, und bei den mannigfaltigen, unmittelbar auf die Erreger wirkenden Antikörpern, die man kennen lernte, mußte dies ebenso aussichtsvoll erscheinen. Neuerdings faßt man alle Sera, die die Erreger schädigen oder ihre Vermehrung im Körper hemmen sollen, mit Kolle als *antiinfektiöse* zusammen, im Gegensatz zu den *antitoxischen*, deren wesentliche Bedeutung im Antitoxingehalt allein liegt. Die praktische Anwendung und die Wirkung dieser letzteren werden wir in den nächsten Abschnitten behandeln.

Die ersten Versuche, antiinfektiöse Heilsera zu gewinnen, richteten sich naheliegenderweise auf Typhus und Cholera, gefähr-

liche Infektionskrankheiten, deren Erreger bekannt und der bakteriziden Serumwirkung deutlich unterworfen waren. Man konnte mit den im *Pfeifferschen Versuch* wirksamen Seren auch wirklich Tiere gegen die Folgen einer Infektion mit sicher tödlichen Bakterienmengen schützen, wenn man das Serum gleichzeitig, oder nicht allzulange vor oder nach der Bakterienimpfung in ausreichender Menge einspritzte.

Aber schon in den Tierversuchen zeigte es sich, daß man mit diesen Seren keine wesentliche Heilwirkung herbeiführen kann, sobald die Erkrankung des Tieres schon manifest geworden ist, und daß man auch durch Steigerung der Menge des eingeführten Serums die Schutzwirkung nicht wesentlich erhöhen kann. Das Gesetz der Proportionalität, das bei den antitoxischen Seren gerade für die Absättigung von großen Mengen von Toxin und Antitoxin gilt, gilt in diesen Fällen nur für kleine Zahlen. Gegen größere Mengen der infizierenden Bakterien bleiben die Sera, auch in den reichlichsten Dosen angewendet, unwirksam.

Diese geringe Wirksamkeit der bakteriziden Sera können wir, nach dem, was wir im achten und zehnten Abschnitt kennen gelernt haben, leicht verstehen. In diesen Seren sind ja nur die spezifischen, gegen die Bakterien gerichteten Ambozeptoren vermehrt, das wirksame Komplement, das erst die Abtötung der Bakterien herbeiführt, muß der kranke Organismus, der geheilt werden soll, selber liefern. In den Reagenzglasversuchen und auch in manchen Tierversuchen gelingt es, ein solches Immunserum durch Normalserum zu komplettieren, aber nicht bei allen Kombinationen können wir auf eine solche Komplettierung rechnen, mit ziemlicher Sicherheit nur dann, wenn das Immunserum und das komplettierende Normalserum von derselben Tierart stammen. Stammen sie von verschiedenen Tierarten, so gelingt eine solche Komplettierung in der einen Kombination, in einer anderen gelingt sie nicht. Diese Erfahrungen können als Bestätigung der Ehrlichschen Anschauungen aufgefaßt werden, daß die Komplemente multipel und verschieden seien und daß nicht jedes Komplement zu jedem Ambozeptor passe. Aber wenn auch das Serum des Immuntieres und das Serum des Tieres, das geschützt werden soll, zueinander passende Ambozeptoren und Komplemente enthalten, so haben wir doch aus den Reagenzglasversuchen gelernt, daß zur höchsten Wirksamkeit des Ambozeptors ein bestimmtes Verhältnis zwischen

ihm und dem Komplement gehört. Ist das Komplement in zu geringen Mengen vorhanden, so wird die Zuführung der spezifischen Ambozeptoren auch in reichlicher Menge nichts Wesentliches nützen können. In dem kranken Organismus und nach der Einführung eines fremden Tierserums tritt aber sehr häufig eine Komplementverminderung im zirkulierenden Blut ein. Ist aber auch das Komplement in genügendem Maße vorhanden, aber ein großer Überschuß der Ambozeptoren da, so kann vielleicht auch im Organismus ein ähnlicher Vorgang wie die *Komplementablenkung* im Reagenzglase (vgl. S. 100) eintreten. Aus diesen Gründen also ist auf ein Wirksamwerden von hochwertigem bakterizidem Immunserum innerhalb des Organismus nicht zu rechnen. Auch eine künstliche Komplettierung eines solchen Immunserums durch Zufügen eines passenden frischen Serums ist praktisch undurchführbar, weil man dazu, auch wenn viele Schwierigkeiten durch passende Wahl der serumliefernden Wesen ausgeschaltet wären, außerordentlich großer Mengen des frischen Normalserums bedürfte, das schwer zu beschaffen ist und häufig an und für sich im Körper einer anderen Tierart giftig wirkt; und endlich würde eine wiederholte Anwendung eines solchen Gemisches von Immunserum und frischem Komplementserum kaum nützlich sein können, weil der Organismus bei der Einführung von Komplementen *Antikomplemente* oder doch Stoffe, die wie Antikomplemente wirken, bildet.

Wir sind also bei der Anwendung von bakteriziden Seren darauf angewiesen, daß in dem zu schützenden Organismus selber passende Komplemente zu den eingeführten Ambozeptoren vorhanden sind. Da man mit Ehrlich von der Voraussetzung ausging, daß die im menschlichen Körper vorhandenen Komplemente vielfältig seien, so hat man versucht, die Wirksamkeit der künstlich hergestellten Sera dadurch zu steigern, daß man nicht eine Tierart, sondern möglichst viele verschiedene Tierarten zur Immunisierung verwandt hat, und das Serum dieser verschiedenen Tiere dann mischte. Man hoffte, daß, wenn nun nicht die Ambozeptoren des Pferde- oder Kaninchenserums, dann doch die des Ziegen- oder Rinderserums, die darin enthalten sind, beim Menschen wirken würden oder umgekehrt. Derartige Heilsera hat man deshalb als *polyvalente Sera* bezeichnet; derselbe Ausdruck wird aber auch, und neuerdings vorwiegend, in anderem Sinne an-

gewandt, nämlich, wenn ein und dasselbe Tier mit mehreren Bakterienarten oder Bakterienrassen nacheinander oder abwechselnd immunisiert wird oder wenn solche Sera, die von derselben Tierart, aber verschieden behandelten Individuen stammen, gemischt werden, was ebenfalls in einigen Fällen nützlich zu sein scheint. Wenn ein Serum als polyvalent bezeichnet wird, wird man also immer unterscheiden müssen, ob es in dem ersten oder in dem zweiten Sinne polyvalent sei; für den zweiten hat man deshalb auch die Bezeichnung *multipartial* geschaffen.

In der Praxis haben sich diese bakteriziden Sera, auch wenn sie im Tierversuch ziemlich gute Wirksamkeit zeigten, bisher noch nie auf die Dauer bewährt, ja in einzelnen Fällen glauben die Ärzte schlimme Zufälle im Anschluß an solche Impfungen erlebt zu haben. Was dürfen wir denn nun erwarten, wenn derartige Sera in einem vorgeschrittenen Stadium einer Infektionskrankheit angewandt werden? Wenn wir im *Pfeifferschen Versuch* einem Meerschweinchen eine mittlere Dosis einer sehr giftigen Cholerakultur und zugleich eine reichliche Menge Serum einspritzen, so beobachten wir, daß das Tier nach einigen Stunden zugrunde geht, ohne daß wir aus der Bauchhöhle Bakterien züchten können; diese sind alle abgetötet worden. Ein Kontrolltier, dem die Bakterien allein ohne das Schutzserum eingespritzt wurden, kann unter Umständen mehrere Stunden länger leben als jenes, geht aber unter allen Umständen an der Vermehrung der Bakterien in der Bauchhöhle zugrunde; nur Tiere, die eine kleine Bakteriendosis erhalten haben, werden durch dasselbe Serum wirklich geschützt. Es erfolgt also in dem ersten Falle eine Abtötung der Bakterien durch das Serum in der Bauchhöhle, aber zugleich eine Vergiftung des Tieres durch die Leibessubstanz dieser Bakterien, und zwar können wir annehmen, daß durch die bakteriolytische Wirkung des Immunserums, das im Körper reaktiviert wird, die Auflösung der Bakterien und damit die Geschwindigkeit der Vergiftung noch vermehrt wird. Es wird das Gift der Bakterienleiber durch das bakteriolytisch wirkende Serum in Freiheit gesetzt. Ganz Ähnliches müßte nun geschehen, wenn wir bakteriolytisches Serum im Verlauf einer ernsten Infektionskrankheit einem Menschen einspritzen, z. B. während einer Pneumonie, und es wirklich zur Wirksamkeit kommt. Wir können erwarten, daß dann in kurzer Zeit außerordentlich viele Bakterien zugrunde

gehen, der Mensch könnte aber durch diese plötzliche Überschwemmung mit den Bakteriengiften in Lebensgefahr geraten, während er vielleicht ohne den künstlichen Eingriff langsam die Infektion überwunden hätte und keiner so akuten Vergiftung ausgesetzt gewesen wäre.

Aus solchen Überlegungen ergab es sich, daß die bakteriziden Sera, die man durch das Einimpfen toter Bakterien erhalten kann, nur dann von Nutzen sein können, wenn man ihnen zugleich eine antitoxische Wirksamkeit verleiht, und zwar eine antitoxische Wirksamkeit gegenüber den Giftstoffen, die innerhalb der Bakterien enthalten sind. Hier kommen wir wieder auf die im dritten Abschnitt kurz berührte Frage zurück, ob sich gegen diese in den Bakterien enthaltenen Giftstoffe wirksame Antitoxine überhaupt herstellen lassen oder nicht. Wenn man die Bakterienleiber mit irgend welchen chemisch angreifenden Substanzen, z. B. mit schwacher Lauge, in Lösung bringt, so erhält man Giftlösungen, die aber nur eine verhältnismäßig geringe und in der Art der Symptome nicht so spezifische Wirksamkeit wie die Toxine haben, also Bakterienproteïne. Man hat deshalb versucht, die spezifischen Giftstoffe durch besonders schonende Methoden aus dem Inneren der Bakterien in Lösung zu bringen als sogenannte *Endotoxine*. Eine der einfachsten Methoden erscheint Gefrieren und Wiederauftauen, wodurch man den Inhalt vieler pflanzlicher und tierischer Gewebe ohne chemische Veränderung aus den Zellhüllen befreien kann. Dies ist aber für Bakterien so gut wie unwirksam, denn die kleinen Bakterien gefrieren infolge der außerordentlich großen Oberflächenspannung und Kapillarkraft überhaupt nicht, sie werden auch bei außerordentlich niedriger Temperatur nur unterkühlt, und infolgedessen ist auch wiederholtes Gefrieren auf sie fast ohne Wirkung. Man hat dann das von den Brüdern Buchner zur Gewinnung des Hefeenzyms eingeführte Verfahren, Abpressen unter sehr hohem Druck in der hydraulischen Presse, angewendet. Neuerdings erfreut sich das ziemlich leicht ausführbare Verfahren des Abtötens und darauf folgender Autolyse in Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser großer Beliebtheit. Man muß die Bakterien durch vorsichtiges Erhitzen oder durch Zusatz einer sehr schwach desinfizierenden Flüssigkeit, wie Toluol, so abtöten, daß die in ihnen enthaltenen Enzyme nicht unwirksam werden, und kann sie dann bei Bruttemperatur und am zweckmäßigsten in

einem Schüttelapparat längere Zeit digerieren, wobei ein großer Teil der Bakteriensubstanz in Lösung geht und durch Ausschleudern und Filtration von dem festen Rückstand getrennt werden kann. Ein drittes Verfahren hat Macfadyen eingeführt, indem er die Bakterien in flüssiger Luft gefrieren läßt, sie in diesem Zustande im Mörser zerreibt und die so zertrümmerten Bruchstücke wieder auflöst. Daß er dabei eine schwache Lauge anwendet, läßt sein Verfahren nicht als chemisch indifferent erscheinen und macht die Behandlung bei flüssiger Luft vielleicht illusorisch.

Mit verschiedenen dieser Methoden ist es gelungen, stark giftige und in spezifischer Weise wirksame Stoffe aus Typhus-, Cholera- und anderen Bakterien darzustellen. Indem man Tiere mit ihnen impfte, konnte man auch entgiftend wirkende Sera gewinnen, aber man vermochte nicht, hochwertige Sera von vielen Immunitätseinheiten, wie bei Diphtherie und Tetanus, auf diese Weise zu erzeugen.

Nach der von R. Pfeiffer vertretenen Anschauung handelt es sich bei diesen *antiendotoxischen Seren* um eine ganz andere Art der Wirkung als beim Antitoxin: das Endotoxin werde nicht abgesättigt durch Bindung an das Antitoxin, sondern zerstört durch eine fermentähnliche Wirkung des Antiendotoxins; dieses habe enge Beziehungen zu den bakteriolytischen und peptolytischen Immunstoffen, mit denen es vielleicht identisch sei.

Da die Reindarstellung der Endotoxine und ihre scharfe Trennung von anderen Giftstoffen noch nicht gelungen ist, so ist eine Entscheidung über die Wirkungsart der Antiendotoxine auch heute noch nicht möglich. Die Pfeiffersche Vorstellung aber macht es verständlich, daß für das Antiendotoxin ebensowenig die einfache Proportionalität in der Wirkung gegen vermehrte Giftmengen gilt wie für die bakteriziden Sera.

Derartig gewonnene Sera sind bei Typhus-, bei Cholera-, bei Pestkranken jedenfalls ohne Schaden angewendet worden; über ihren Nutzen sind aber die Akten noch nicht geschlossen. In den schwersten Fällen oder zu spät angewendet, versagen sie; in den anderen Fällen aber bleibt das Urteil immer subjektiv, weil der Verlauf der einzelnen Krankheitsfälle und der Charakter der Epidemien wechseln und ganz große und durchaus einwandfreie Statistiken noch nicht vorliegen.

Neben der bakteriziden und der antiendotoxischen Komponente besitzen solche Sera wohl immer noch eine opsonische oder bakteriotrope, vielleicht auch eine antiaggressive und so fort. Weil es nicht möglich ist, diese zu trennen, und weil vermutlich das Zusammenkommen dieser verschiedenen Wirkungsweisen vom größten Nutzen ist, deshalb bezeichnet man sie neuerdings nur als antiinfektiöse; in vielen Fällen versucht man eine möglichst große Summe antiinfektiöser Faktoren dadurch zu erzielen, daß man die serumliefernden Tiere zuletzt auch mit lebenden virulenten Bakterien impft.

Wie Neufeld gezeigt hat, ist die bakteriotrope Wirkung jedenfalls die wichtigste Eigenschaft der gegen Pneumokokken und Streptokokken gerichteten Heilsera. Im übrigen gilt von ihnen fast dasselbe, wie von den bakteriziden; wenn sie auch hochwirksam sind, d. h. im Tierversuch früh gegeben in kleiner Menge gegen mehrfach tödliche Dosen sicher schützen, so versagen sie doch, wenn sie in späteren Stadien der Infektion angewendet werden, und ihr Nutzen zur Behandlung der Septichämie und der schweren Pneumonie des Menschen ist noch nicht bewiesen. Ungermann und Kandiba zeigten, daß sie, um wirksam zu sein, im Blut des Versuchstieres eine bestimmte Konzentration erreichen müssen; daraus folgt, daß sie beim Menschen und großen kranken Haustieren nur in relativ großen Mengen überhaupt nützen können. Letzteres kann aber auch nur geschehen, wenn die Leukozyten in genügender Zahl vorhanden sind, die die opsonierten Kokken aufnehmen und unschädlich machen — diese haben also hier dieselbe ergänzende Bedeutung, wie das Komplement für das bakteriolytische Serum. Doch ist das in diesem Falle insofern günstiger, weil unseres Wissens alle Leukozyten gleichmäßig durch die irgendwie opsonierten Bakterien angelockt werden und weil große Mengen eines artfremden Serums an und für sich leukotaktisch (Leukozytose erregend) wirken.

Dieser Umstand aber erregt wieder Zweifel, wie weit die klinisch beobachtete günstige Wirkung von sehr großen Gaben solcher Heilsera wirklich eine spezifische, durch die Antikörper bewirkte ist. Solche günstige Wirkungen hat man zuweilen auch von der Impfung mit normalem Serum oder einem Antiserum ganz anderer spezifischer Wirkung gesehen. Zu den Heilseren, für die zahlreiche günstige Berichte von Kliniken vorliegen, gehört

z. B. auch das Scharlachheilserum; dies wird durch Tierimpfung mit Streptokokken aus Scharlachkranken erzeugt, es ist aber noch unbekannt, welche Rolle diese in der Pathogenese spielen, und sehr unwahrscheinlich, daß sie das eigentliche Scharlachvirus darstellen.

Von allen diesen antiinfektiösen Seren scheint die zuverlässigste Wirkung eines der zuletzt dargestellten, das *Antimeningokokkenserum* zu haben, aber auch nur, wenn es nicht subkutan oder intravenös, sondern unmittelbar an den Sitz der Krankheit, der epidemischen Genickstarre, unter die Rückenmarkshäute, eingespritzt wird. Das ist auch nach dem Vorhergehenden sehr verständlich: es wirkt hier in viel stärkerer Konzentration, als die anders applizierten Heilsera bei septichämischen Zuständen, und es führt jedenfalls auch eine Leukozytenansammlung am Ort seiner Wirkung, der gleichzeitig der Sitz der Krankheit ist, herbei. So kann es die Phagozytose der Krankheitserreger durch seine bakteriotrope Wirkung sehr verstärken.

Auch für verschiedene Tierseuchen hat man antiinfektiöse Heilsera, die sich auch zur Behandlung eignen, erhalten, so ein Rinderpestserum (siehe 25. Abschnitt, S. 216), Schweinerotlaufserum und Schweinepestserum. Diese werden aber häufiger zur Schutzimpfung, und zwar meist zu einer kombinierten passiven und aktiven Immunisierung verwendet, wie sie im 25. Abschnitt geschildert ist.

Beim Menschen haben auch die Schutzimpfungen mit den antiinfektiösen Seren bisher nicht die erhoffte Bedeutung erlangt, weil der Schutz, den sie gewähren, kein absoluter, gegen die Infektion unter sehr ungünstigen Umständen genügender ist und vor allem nicht sehr lange, höchstens wohl einige Monate dauert. Deshalb haben nur die Cholera- und die Pestsera in diesem Sinne wirklichen Wert, und zwar nicht für schwer durchzuführende Massenimpfungen, sondern um Ärzten, Krankenpflegern und anderen Personen, die sich von Berufs wegen der Infektion aussetzen müssen, rascher einen Schutz zu verleihen, als es durch die aktive Immunisierung mit toten Bakterien gelingt. Zur eigentlichen Bekämpfung der Seuchenausbreitung sind Absperrung und andere hygienische Maßnahmen wirksamer.

XXVII. Antitoxische Heilseren I.

Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums.

Die antitoxischen Heilseren sind die wertvollste Frucht, die die zielbewußte Immunitätsforschung für den Heilmittelschatz getragen hat. Sehr bald nach ihrer Entdeckung und nach der Darstellung hochwertigen Diphtherieheilserums durch Behring und durch Roux bewährte sich dies auch in der Praxis, in der Behandlung von Diphtheriekranken. Um es aber zu einem von allen Ärzten zu handhabenden zuverlässigen Heilmittel zu machen, war es nicht nur nötig, es zu mäßigem Preise in den Apotheken feilzuhalten, sondern auch seine Wirksamkeit zu gewährleisten und nach einem zuverlässigen Maßstab zu bezeichnen, so wie andere Heilmittel chemisch auf ihre Reinheit geprüft und mit der Wage und durch Titration an Menge und Gehalt bestimmt werden. Das aber war hier eine sehr schwierige, eigentlich unlösbare Aufgabe, da ja die chemische Konstitution des Antitoxins uns heute noch unbekannt ist und es einzig und allein charakterisiert ist durch seine entgiftende Wirkung gegenüber dem Toxin; um so mehr, als für dieses dasselbe gilt, daß es nicht rein dargestellt, der Prozentgehalt seiner Lösungen nicht angegeben werden kann, sondern es nur an seiner Wirkung im Tierversuch erkannt, und daraus auch seine Menge beurteilt wird.

Die erste Aufgabe also mußte es sein, für die Toxine eine, wenn auch willkürliche, so doch reproduzierbare Einheit zu schaffen. Nach dem Muster der Untersuchung anderer Gifte kann man eine solche Einheit am besten bestimmen, indem man sie als die Menge des Giftes definiert, die bei einer bestimmten Tierart unter bestimmten Bedingungen eine bestimmte Wirksamkeit, den Tod oder irgend welche andere auffällige Erscheinung, herbeiführt. Bei einer solchen Bestimmung einer kleinsten wirksamen Giftmenge sind natürlich sehr viel verschiedene Faktoren von Einfluß, von denen einige in den ersten Kapiteln schon behandelt wurden. Man muß sich auf eine einzige Tierart beschränken, eine einzige, möglichst gleichmäßig auszuführende Form der Einimpfung wählen, man muß das Gewicht der verwendeten Tiere beachten und für die Art der zu beobachtenden Wirkung ebenfalls möglichst genaue Bestimmungen und enge Grenzen festsetzen, und dann wird immer

noch bei der individuellen Verschiedenheit der Tiere eine gewisse Unsicherheit bleiben und nur aus einer größeren Anzahl von Versuchen wird man den richtigen Wert der Giftdosis als Mittelwert berechnen können. Trotz aller dieser Schwierigkeiten war es Behring möglich, bei dem Diphtherietoxin zu sehr genauen Bestimmungen zu kommen, indem er jedesmal junge Meerschweinchen verwendete, deren Gewicht nur wenig von dem Normalgewicht von 250 g abwich, die Giftlösungen subkutan injizierte und durch eine Reihe von Versuchen mit fallender Giftmenge feststellte, bei welcher Dosis der Tod sicher innerhalb von vier Tagen eintritt. Diese Giftmenge bezeichnete er als *Dosis letalis minima* (abgekürzt D. l. m.). Eine Giftlösung, bei der ein Kubikzentimeter 100 solche für je ein Meerschweinchen sicher tödliche Dosen enthält, bezeichnete Behring als *Normalgiftlösung*. Ehrlich zeigte nun, daß man die Wirksamkeit eines Antitoxins recht genau bewerten kann, wenn man das Antitoxin mit einer solchen Normalgiftlösung im Glase mischt, einige Zeit — bei Diphtheriegift eine Viertelstunde — die Mischung stehen läßt und nun einem Meerschweinchen subkutan injiziert. Andere Werte und Beziehungen zwischen der Wirksamkeit des Antitoxins und der Toxinlösung erhält man, wenn man die beiden Lösungen gleichzeitig, aber an verschiedenen Stellen des Körpers injiziert, wenn man eine andere Art der Einimpfung, nämlich unmittelbar in die Blutbahn oder in die Bauchhöhle, wählt, wenn man mit anderen Tieren als den Meerschweinchen experimentiert oder endlich, wenn man das Heilserum zu anderer Zeit vor oder nach der Giftdosis einimpft. Alle diese Variationen des Versuches, die in den verschiedensten Instituten in sehr ausgedehntem Maße angestellt worden sind, sind außerordentlich wichtig zur Erforschung der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin und zur Erkenntnis, auf welche Weise das eingeimpfte Heilserum im Körper zur Wirksamkeit gelangen kann. Für die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums ist anfangs von Roux der *Heilversuch* als der wichtigste vorgeschlagen worden: nämlich die Einführung des Serums bei einem, in bestimmter Weise, mit lebenden virulenten Bakterien infizierten Tier. Aber die Erfahrung lehrte, daß man auf diese Weise keine ganz bestimmten und konstanten Werte erhalten kann. Dagegen hat sich zu einer Maßbestimmung des Diphtherietoxins wie des Antitoxins die zuerst wiedergegebene Ehrlichsche Methode immer wieder als die

brauchbarste und zuverlässigste erwiesen; für andere Toxine ist es häufig zweckmäßiger, andere Versuchstiere zu wählen, die Mischung von Toxin und Antiserum länger im Glase zu halten, und zuweilen auch, andere Impfmethoden zu benutzen.

Auch bei diesen Versuchen aber haben sich zuerst noch große Schwierigkeiten gezeigt. Man bekommt nämlich recht unregelmäßige Ergebnisse, wenn man mit kleinen Gaben des Giftes und des Heilserums arbeitet; eine genaue Bestimmung des Antitoxingehaltes ist dann kaum möglich. Anders dagegen ist es, wie Ehrlich erkannt hat, wenn man von vornherein sehr reichliche Giftmengen mit entsprechend reichlichen Antitoxinmengen absättigt. Das ist auch leicht verständlich. Wenn man nämlich einem Tiere eine einfache Giftdosis (1 D. l. m.) beibringt und zugleich eine ungefähr, aber nicht vollkommen entsprechende Antitoxinmenge, so wird die einfache Giftdosis dann nicht mehr genügen, das Tier zu töten, aber es wird durch einen kleinen Giftüberschuß noch leicht krank werden können. Das Ergebnis einer Reihe solcher Versuche wird bei den kleinsten Unregelmäßigkeiten im Abmessen oder in der Widerstandskraft der Versuchstiere natürlich ein sehr wechselndes und unregelmäßiges sein. Mischt man dagegen mindestens das Hundertfache der genannten Toxindose und auch das Hundertfache des Antitoxins, so wird nun, wenn man auch die Antitoxindose nur um ein Hundertstel zu klein berechnet hat, eine vollkommene D. l. m. des Giftes übrig bleiben, und das Tier wird in den ersten Tagen nach der Injektion zugrunde gehen. Umgekehrt wird bei dem geringsten Überschuß von Antitoxin jede Giftwirkung dann überhaupt ausbleiben. Hat man nun, von solchen größeren Gaben der Mischungen von Toxin und Antitoxin ausgehend, einmal festgestellt, wieviel Antitoxin nötig ist, um eine bestimmte Toxinmenge für die betreffende Tierart ungiftig zu machen, so findet man, wenn man nun das Vielfache oder Bruchteile der ursprünglichen Toxindosen nimmt, daß immer eine entsprechende Menge des Antitoxins zur Neutralisation desselben nötig ist (das sog. *Gesetz der multiplen Proportionen*). Abweichungen wird man natürlich in dem Maße finden können, daß der Schluß auf völlige Ungiftigkeit des Gemisches nie mit aller Sicherheit gilt, wenn man beide Bestandteile des Gemisches um ein gleiches Vielfaches größer wählt, weil dann ein vorher unmerklicher Giftüberschuß zu einer Dosis letalis minima an-

wachsen könnte; das Umgekehrte, eine Giftwirkung eines Bruchteiles der einmal als ungiftig erwiesenen Mischung ist dagegen gar nie zu erwarten. Auf diesen von Ehrlich und Behring gemeinsam angestellten Untersuchungen beruht die Regel, daß nur mit sehr großen Vielfachen der Dosis letalis minima angestellte Versuche allgemeingültige Werte für die quantitativen Verhältnisse von Toxin und Antitoxin ergeben, daß damit aber ein konstantes Verhältnis zwischen den beiden wirksamen Substanzen festgelegt wird. Daraufhin hat denn Behring den Wert der *Immunisierungseinheit* geschaffen, indem er definiert: eine Immunisierungseinheit ist die Menge Serum, die genügt, einen Kubikzentimeter Normalgiftlösung, also 100 D. l. m., zu neutralisieren. In den in den deutschen Instituten gebräuchlichen Abkürzungen ausgedrückt, wird das durch folgende Formel dargestellt:

$$1 \text{ I. E.} = 1 \text{ DTN}_1\text{Ms}_{250} \text{ (subkutan)},$$

d. h. in Worten: Eine Immunisierungseinheit neutralisiert einen Kubikzentimeter einer Normaldiphtheriegiftlösung, der 100 tödliche Dosen für Meerschweinchen von 250 g bei subkutaner Verimpfung enthält. Beim antitoxischen Diphtherieserum bezeichnet man als ein *einfaches Immunserum* ein solches, das in 1 ccm 10 I. E. enthält. Ein 500 faches Serum also muß im Kubikzentimeter 5000 I. E. enthalten, d. h. 500 000 tödliche Dosen für junge Meerschweinchen neutralisieren.

Bei der wiederholten Ausführung solcher Bestimmungen des Antitoxingehaltes der Heilsera zeigte sich nun, daß die Toxine bei dem Aufbewahren ganz eigentümliche Veränderungen durchmachen und daß sie von vornherein nicht gleichmäßig zusammengesetzt sind. Frische Giftlösungen verlieren, wie schon wiederholt angeführt, verhältnismäßig leicht einen großen Teil ihrer Wirkung, wenn sie dagegen diese schon in gewissem Maße eingebüßt haben, so bleiben sie, unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt, längere Zeit in ihren Wirkungen konstant, und deshalb eignen sich solche alte, unter Toluol kühl und dunkel aufbewahrte Giftlösungen für die Eichung der Antisera am besten. Sie werden in vielfachen tödlichen Dosen mit abgestuften Mengen der zu prüfenden Antisera vermischt und so den Tieren subkutan eingespritzt. Bei derartigen Tierversuchen lassen sich dann immer zwei verschiedene Grenzwerte ziemlich genau feststellen. Nämlich jene Mischung,

bei welcher gar keine schädliche Wirkung des Toxins gegenüber dem Tiere mehr zutage tritt, wo ihm also das zugesetzte Antitoxin vollkommen entspricht oder schon im Überschuß vorhanden ist. Der andere Grenzwert ist jener, bei dem das Versuchstier in einer verhältnismäßig kurzen Zeit an einer akuten Allgemeinerkrankung zugrunde geht, bei Meerschweinchenversuchen mit Diphtherietoxin spätestens am vierten Tage. Diese beiden Grenzwerte werden als Limes der Nullwirkung und Limes der tödlichen Wirkung mit den beiden Symbolen L_0 und L_+ bezeichnet, von denen das erste zeigen soll, daß dem Tiere keine Schädigung zugefügt wird, das zweite, daß es unfehlbar zu Tode gebracht wird.

Es wäre nun zu erwarten, daß der Unterschied zwischen einem Gemisch L_0 und einem Gemisch L_+ gerade einer D. l. m. entsprechen sollte, d. h. wenn man durch eine Versuchsreihe, in der man eine bestimmte Toxinmenge mit abgestuften Mengen Antitoxin versetzt hat, die Menge des Antitoxins festgestellt hat, die dür L_0 genügt, und nun diesem neutralen Antitoxin-Toxingemisch eine D. l. m. Toxin wieder zusetzt, daß dann das damit geimpfte Tier zugrunde geht, ebenso als wenn man einem Tier einzig diese D. l. m. injiziert hätte. Bei der tatsächlichen Prüfung der Antisera geht man umgekehrt zunächst von einem trocken aufbewahrten, erfahrungsmäßig unveränderten Testserum aus und bestimmt die Mengen eines Toxins, die, einer I. E. dieses Testserums zugesetzt, die Grenzwerte L_0 und L ergeben: da findet man nun niemals den eben als den wahrscheinlichsten bezeichneten Fall, sondern der Spielraum zwischen L_0 und L_+ (die also jetzt die Toxinmengen bedeuten, die, mit einer I. E. gemischt, keinerlei oder aber die akut tödliche Wirkung herbeiführen) ist in allen Fällen beträchtlich und zuweilen sehr viel größer, nämlich ein Vielfaches der D. l. m. des verwendeten Toxins. Die Tiere, die mit derartigen zwischen L_0 und L_+ liegenden Gemischen behandelt sind, zeigen nun aber im Falle, daß man mit Diphtheriegift arbeitet, ganz besondere Krankheitserscheinungen. Es entwickeln sich an den Impfstellen Hautveränderungen, die in dem schlimmeren Falle zu harten Ödemen und Nekrosen, in den leichteren Fällen zu einem mehrere Tage und Wochen nach der Impfung eintretenden Haarausfall führen, es entwickeln sich chronische Krankheitszustände, die noch nach Wochen den Tod herbeiführen können. Es entstehen endlich, bei manchen der Tiere ebenfalls erst längere Zeit nach

der Impfung, Lähmungen bestimmter motorischer Nervengebiete, wie wir sie auch bei menschlichen Rekonvaleszenten nach einer Diphtherieerkrankung in ganz ähnlicher Weise kennen. Es handelt sich hier also augenscheinlich um Giftwirkungen, die nicht den akuten Tod herbeiführen, die in den verwendeten Gemischen aber doch den Organismus schädigen; es ist also das Diphtheriegift nicht vollkommen durch das Antitoxin abgesättigt. Das Auffallende ist nun aber, daß man bei Tieren, denen man ohne Antitoxinzusatz geringere oder größere Bruchteile einer D. l. m. von Diphtherietoxin einimpft, zwar Entzündungen und unter Umständen auch Nekrosen an der Impfstelle, jedoch niemals Kachexie oder Lähmungen beobachtet; in diesem Falle ist der Unterschied zwischen vollständig gesund bleibenden und rasch sterbenden Tieren ein recht scharfer. Man kann also aus diesem Umstande schließen, daß nicht nur ein quantitativer, sondern auch ein qualitativer Unterschied zwischen der Wirkung des unvollständig abgesättigten Diphtheriegiftes und der Wirkung kleiner Dosen desselben Giftes ist. Nun hat sich weiter herausgestellt, daß verschiedene Portionen von Diphtheriegiften, die entweder aus verschiedenen Stämmen von Diphtheriebakterien oder unter abweichenden Kulturbedingungen oder bei verschiedener Dauer der Kultur gewonnen sind, sich in dieser Beziehung sehr verschieden verhalten. Bei der einen Giftprobe sind diese Grenzzonen der chronisch krankmachenden Wirksamkeit außerordentlich viel ausgedehnter wie bei den anderen, während dasselbe Diphtheriegift den einmal festgelegten Charakter beim Aufbewahren behält, unabhängig von anderen später zu besprechenden Veränderungen, die mit ihm vorgehen.

Aus allen diesen Gründen hat Ehrlich geschlossen, daß das Gift der Diphtheriebakterien nicht ein einfacher, einheitlicher Körper sei, sondern ein aus verschiedenen Giftstoffen von qualitativ verschiedener Giftigkeit zusammengesetztes Gemisch. Diese Annahme hat recht viel Wahrscheinlichkeit für sich, wenn wir bedenken, daß auch die meisten höheren Pflanzen, die giftige Alkaloide bilden, nicht ein einziges derselben, sondern fast in allen Fällen eine ganze Gruppe chemisch und physiologisch mehr oder minder miteinander verwandter Giftstoffe erzeugen, die in den Drogen verschiedener Herkunft in sehr verschiedenem Maße miteinander gemischt sind, und aus denen man nur durch sehr

subtile chemische Verfahren die einzelnen reinen Stoffe gewinnen kann. Ehrlich bezeichnete deshalb diejenigen Bestandteile des Diphtheriegiftes, die rasch zum Tode führen, als die eigentlichen *Toxine*, diejenigen dagegen, die unter den oben geschilderten Bedingungen Krankheitserscheinungen herbeiführen, als *Toxone*. Impft man einem Tiere eine kleine Menge von Diphtheriegift ein, so tritt die Wirksamkeit des so sehr viel giftigeren Toxins fast allein zutage, indem das Tier bei genügender Dosis rasch zugrunde geht. Nur sehr selten wird, falls die Toxinmenge dazu nicht genügt, das schwächer wirksame Toxon noch Erscheinungen herbeiführen können. Nimmt man dagegen große Mengen des Diphtheriegiftes, die man mit Antitoxin nicht vollkommen neutralisiert, so kann der Fall eintreten, daß zwar das Toxin vollständig entgiftet ist, daß aber von der großen Toxonmenge ein beträchtlicher Anteil noch wirksam bleibt und nun bei den Tieren langsam eintretende, aber schwere und deutliche Erkrankungen herbeiführt. Dieser Fall muß dann eintreten, wenn die Bedingung erfüllt ist, daß die chemische Affinität, „die *Avidität*" des Toxins zum Antitoxin beträchtlich größer ist, als die des Toxons. Dann wird das vorhandene Toxin sich zunächst mit dem zugesetzten Antitoxin verbinden und die rasch tödliche Wirksamkeit des Gemisches aufgehoben sein, von dem Toxon aber wird eine größere oder geringere Menge frei und wirksam bleiben.

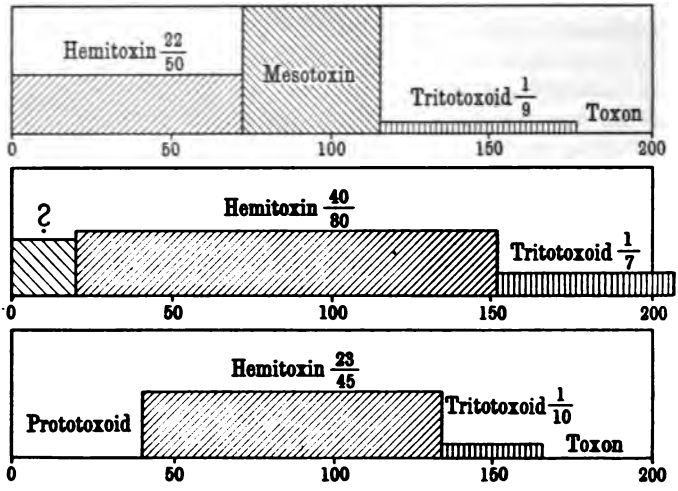
Mit dieser Annahme der vielfältigen Struktur des Diphtheriegiftes und der weiteren, daß zwar das Antitoxin zur Entgiftung aller vorhandenen Gifte geeignet sei, aber zu den Toxonen geringere Avidität besitze, wie zu den Toxinen, lassen sich also die besprochenen Unregelmäßigkeiten vollkommen deuten. Wie haben wir es uns nun vorzustellen, daß zwei verschiedene Gifte, Toxine und Toxone, durch dasselbe Antitoxin entgiftet werden? Ehrlich greift zunächst auf die Vergleiche mit der chemischen Bindung zwischen Säure und Base und mit dem chemischen Bau organischer Substanzen mit Kern und verschiedenen Seitenketten zurück. Er nimmt an, daß Toxin und Toxon zwei sehr ähnlich gebaute Körper seien, die an einem identischen Strukturkern erstens eine ebenfalls gemeinsame Gruppe besitzen, die die spezifische Reaktion mit dem Antitoxin, im Organismus die spezifische Bindung an die giftempfindlichen Zellen vermittelt, daß aber eine andere Seitenkette desselben Kernes nicht identisch sei, sondern in dem Falle

der Toxone eine Modifikation darstelle, die das Gift weniger gefährlich mache. Die Abweichungen im Bau dieser zweiten Seitenkette haben zugleich zur Folge, daß auch die Avidität der Bindung mittels der ersten Seitenkette eine etwas andere ist. Beispiele für derartig sehr ähnlich gebaute und mit verschiedener Affinität reagierende Körper hat uns die neuere organische Chemie kennen gelehrt.

Indem nun Ehrlich diese Vorstellung von der relativen Selbständigkeit der *haptophoren* und der *toxophoren Gruppe* innerhalb des Toxinmoleküls entwickelte, bekam er eine Handhabe, auch noch weitere überraschende Abweichungen in dem Verhalten der aufbewahrten Toxine zu erklären. Es zeigte sich nämlich, daß beim Aufbewahren die Giftigkeit der Toxinlösungen um ein Beträchtliches herabgeht, d. h. man braucht, um ein Meerschweinchen innerhalb von vier Tagen zu töten, nach einer gewissen Zeit die anderthalb-, die zwei- oder dreifache Menge der aufbewahrten Toxinlösung wie anfangs. Das Verhältnis zu dem Antitoxin aber verändert sich zu gleicher Zeit nicht, wie doch zu erwarten wäre. Prüft man die Wertigkeit der Toxine und Antitoxine in Vielfachen der D. l. m., so zeigt sich, daß zur vollständigen Neutralisation L_0 der alten gelagerten, weniger giftigen Toxinlösungen dieselbe Antitoxinmenge notwendig ist, wie gegenüber dem frischen Gift. Dieses Verhältnis nun kann Ehrlich auf Grund seiner Annahme dadurch erklären, daß mit den Toxinen während der Lagerung eine chemische Abänderung vor sich gehe, bei welcher zwar die toxophore Gruppe sich verändere und unwirksam werde, die haptophore, und deshalb das Bindungsvermögen mit dem Antitoxin, aber unverändert bleibe. Nur indirekt, kann man sich vorstellen, wird die Avidität zur Verbindung Toxin–Antitoxin ein wenig beeinflußt, so daß sie die Avidität, mit der das giftige Toxin sich mit Antitoxin verbindet, entweder ein wenig übertrifft oder dagegen zurückbleibt. Derartig veränderte Toxine bezeichnet Ehrlich als *Toxoide*.

Nach seiner Vorstellung also bestehen ältere, gelagerte Diphtheriegiftlösungen aus einem Gemisch verschiedener Körper, welche alle die Fähigkeit haben, sich mit Antitoxin in bestimmten Verhältnissen zu verbinden. Die Zusammensetzung dieses Gemisches nach den Mengenverhältnissen der einzelnen Bestandteile und der Avidität zur Absättigung des Antitoxins sei eine wechselnde; man kann sie bildlich darstellen durch ein sogenanntes Giftspektrum,

von denen einige Bilder folgen. Auf der linken Seite der Flächen, die den gesamten Gehalt an Diphtherietoxin darstellen sollen, sind die Bestandteile eingetragen, die die größte Avidität zum Antitoxin besitzen, nach rechts folgend jene, die eine geringere derartige Avidität besitzen. Durch verschiedene Schraffierungen sind die Bestandteile nach ihrer Giftigkeit unterschieden. Wenn zwei in ihrer Wirkung verschiedene Teilgifte die gleiche Avidität zum Antitoxin besitzen, so sind sie in der bildlichen Darstellung übereinander angeordnet, wobei die Höhe der beiden Abteilungen



Giftspektren von drei verschiedenen Diphtherietoxinproben nach Ehrlich 1898.

ihr gegenseitiges Mengenverhältnis andeutet. Das soll darstellen, daß, bei dem portionsweisen Zusatz von Antitoxin, sich dasselbe auf diese beiden giftigen und ungiftigen Bestandteile in dem entsprechenden Verhältnis verteilt, so daß also auf einer solchen Strecke die gleiche Menge Antitoxin nur immer einen Teil, z. B. ungefähr ein Drittel, der tödlichen Toxinmengen abzusättigen vermag, die bei einem anderen Mengenverhältnis von beiden Stoffen, auf der Strecke, wo der Toxingehalt die ganze Höhe der Figur ausfüllt, dadurch unwirksam gemacht wird.

Aus diesen Erfahrungen und Anschauungen folgt nun, daß zur Wertbestimmung des Antitoxins das Toxin nicht den festen

Maßstab abgeben kann. Denn in Toxinlösungen verschiedener Herkunft und verschiedenen Alters ist das Verhältnis der Dosis letalis minima zu den *Bindungseinheiten des Antitoxins* ein wechselndes, und wir haben kein Mittel, zuverlässig wieder zu solchen Toxinlösungen zu gelangen, wie die, welche Behring zuerst als Normalgiftlösung bezeichnet und auf die er die Immunitätseinheit bezogen hat. Deshalb hat Ehrlich umgekehrt diese als den willkürlich festgelegten Maßstab gewählt, also nicht die Toxineinheit, sondern die *Bindungseinheit* liegt diesem zugrunde. Ein *Testserum*, dessen Gehalt an I. E. festgelegt ist, wird im Vakuum eingetrocknet und, nach einem sehr fein ausgearbeiteten Verfahren, in abgewogenen Portionen in Röhrchen, die vollkommen evakuiert sind, im Dunkeln und bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt aufbewahrt. Von diesem Trockenserum werden Lösungen bekannten Gehalts an Antitoxin hergestellt und gegen sie zunächst eine schon abgelagerte und erfahrungsgemäß konstante *Testgiftlösung* ausgewertet und gegen diese dann die neu bereiteten, in den Handel zu bringenden Heilseren. Dabei wird für das Gift der Tod, für das Serum das Überleben eines Meerschweines über den vierten Tag als Index benutzt, wenn es mit der 1 I. E. entsprechend berechneten Antitoxin-Toxinmischung geimpft war.

In Deutschland darf Diphtherieheilserum nur in Apotheken feilgehalten werden und muß staatlich auf seinen Antitoxingehalt und auf Ungefährlichkeit bei subkutaner Einimpfung geprüft sein. Dies geschieht in dem Königl. Preußischen Institut f. exper. Therapie zu Frankfurt, das unter P. Ehrlichs Leitung steht. Die Feststellung des Antitoxingehaltes geschieht zuerst durch die privaten Laboratorien, die das antitoxische Serum bereiten. Die amtliche Prüfung beschränkt sich darauf, zu prüfen, daß es mindestens den in runden Zahlen auf den Etiketten vermerkten Gehalt an I. E. besitzt und wird $^1/_2$ und 2 Jahre nach der ersten Prüfung wiederholt. Falls der Antitoxingehalt sich gemindert hat, oder spätestens nach 3 Jahren werden die noch vorhandenen Proben eingezogen. Außerdem erstreckt sich die amtliche Prüfung auf die Keimfreiheit und darauf, daß der vorgeschriebene antiseptische Zusatz von $^1/_2$ Proz. Phenol dieses Maß nicht überschreitet.

Die geschilderte Prüfungsmethode, die in erster Linie zur Prüfung der hochwertigen, zur Heilbehandlung dienenden Immunsera bestimmt ist, eignet sich vortrefflich, um große Mengen Toxin wie

Antitoxin auszuwerten. Aber da ihr Kriterium Tod oder Überleben des Tieres ist, vermag sie nicht, kleinere Toxinmengen und Bruchteile von I. E. genau und zuverlässig zu messen, wie es besonders für wissenschaftliche Untersuchungen wünschenswert ist, z. B. um den Toxingehalt im Blute eines Schwerkranken oder den Antitoxingehalt im Blute eines Rekonvaleszenten oder eines passiv Immunisierten zu bestimmen. Die Eigenschaft des Diphtherietoxins, am Orte der Impfung, in der Haut und im Unterhautgewebe, auch in sehr kleiner Menge charakteristische Veränderungen hervorzurufen, ermöglichte es, für dies Toxin und sein Antitoxin auch eine viel empfindlichere Meßmethode auszuarbeiten; denn auch diese lokalen Veränderungen bleiben völlig aus, sobald das Toxin vor der Impfung mit der eben entsprechenden Antitoxinmenge digeriert war. So hat zuerst Marx mit *subkutanen Impfungen* am Meerschweinchen eine solche Methode ausgearbeitet und P. H. Römer hat sie noch verfeinert, indem er kleinste Flüssigkeitsmengen *intrakutan* verimpft. Man kann mit beiden Methoden an einem Tier mehrere Proben machen, indem man an mehreren Stellen abgestufte Gemische verimpft und beobachtet, wo Veränderungen eintreten und wo sie völlig ausbleiben. Auf diese Weise können weniger als Hundertstel der D. l. m. des Toxins und weniger als Tausendstel einer I. E. noch bestimmt werden. So sind die eben bezeichneten Aufgaben, am kranken und behandelten Menschen Toxin- und Antitoxingehalt des Blutes zu messen, wiederholt gelöst worden.

Die Prüfungsmethoden für andere antitoxische Sera sind ähnlich der von Ehrlich für das Diphtherieheilserum ausgearbeiteten, nur daß die Versuchstiere, die Zeitdauer der Mischung von Toxin und Antitoxin vor dem Impfen, die Kriterien des Erfolges in jedem Falle besonders gewählt werden müssen. Infolgedessen sind auch die willkürlichen Toxin- und Immunitätseinheiten für jedes Gift und Heilserum ganz andere [1]).

---

[1]) Eine amtliche Prüfung, ähnlich der für das Diphtherieheilserum geschilderten, ist nur für einige antitoxische Sera vorgeschrieben. Für eine Anzahl antiinfektiöser Sera ist eine „vorläufige" oder „fakultative" amtliche Prüfung zugelassen, d. h. sie werden auf Wunsch der Produzenten im Inst. f. exper. Ther. auf Unschädlichkeit und auf Wirksamkeit nach der bestbekannten Prüfungsmethode untersucht und das Ergebnis mit Vorbehalt bescheinigt.

XXVIII. Antitoxische Heilseren II.

Anwendung und Erfolge der Heilserumbehandlung.

Wie haben sich nun diese spezifischen Heilmittel, die auf ihre Wirksamkeit zuverlässig geprüft wurden, bewährt? Das Diphtherieantitoxin hat von Anfang an bei der großen Mehrzahl der Ärzte Anerkennung gefunden und seine Anwendung ist immer mehr ausgedehnt worden. Gleichwohl ist es kein Mittel, mit dem jeder an Diphtherie Erkrankte gerettet werden kann. Seit seiner Einführung ist die Zahl der Diphtherietodesfälle, sowohl auf die ganze Bevölkerung, wie auf die Zahl der nachweislich an Diphtherie Erkrankten bezogen, bedeutend zurückgegangen, etwa auf ein Viertel für die erstgenannte Berechnungsart[1]). Aber seit einigen Jahren ist diese Zahl für große Gebiete, wie das deutsche Reichsgebiet, annähernd konstant geworden; es gelingt trotz der Serumbehandlung nicht, die Diphtherieinfektion harmlos zu machen. Von den wenigen Ärzten, die die Wirksamkeit des Serums überhaupt in Frage stellen, wird besonders auf die auffallende Tatsache hingewiesen, daß die empfohlenen und wirklich angewendeten Antitoxinmengen, die im Einzelfall eingespritzten I. E., im Laufe der Jahre sehr beträchtlich gesteigert, die statistischen Zahlen dadurch aber nicht merklich gebessert worden sind.

Zum Verständnis dieser Verhältnisse muß man nun wissen, daß erstlich die Heilserumbehandlung auch heute erst noch bei einem Teil der Diphtheriekranken überhaupt und rationell angewendet wird, und daß zweitens die Toxinvergiftung nicht die einzige Todesursache bei der Diphtherie bildet, sondern mechanische Momente und Mischinfektionen häufig den üblen Ausgang bewirken. Diese treten freilich nur ein, wenn die lokale Toxinwirkung sie vorbereitet hat; eine frühzeitige Antitoxineinführung beugt ihnen vor. Bei einer solchen frühzeitigen Heilserumeinspritzung (am ersten Erkrankungstag) ist nach einigen klinischen Statistiken auch tatsächlich kein Todesfall beobachtet worden. Aber davon sind wir aus verschiedenen Gründen noch weit entfernt,

[1]) Auf die Erkrankten berechnet, sind die Zahlen noch etwas günstiger, aber die Berechnung ist nicht so zuverlässig, weil die Zahlen der gemeldeten Erkrankungsfälle noch von mehr Faktoren beeinflußt werden, als die der Todesfälle.

daß diese frühzeitige Behandlung die Regel bilde; schon deshalb, weil viele Eltern überhaupt nicht oder erst viel später den Arzt rufen, als in den ersten Stunden, nachdem ihr Kind an einer Halsentzündung erkrankt ist. Ist nun infolgedessen die Erstickungsgefahr oder eine Mischinfektion eingetreten, so ist für diese Gefahren die noch einsetzende Heilserumbehandlung ganz wirkungslos. Aber auch für die eigentliche Entgiftung nimmt ihr Wert ab, je länger mit der ersten Einspritzung gezögert worden war. Wir wissen, daß das Diphtherietoxin eine beträchtliche Inkubationszeit besitzt; wenn also die Infektion mehrere Tage besteht, so sind schon sehr beträchtliche Toxinmengen an empfindliche Zellen gebunden; eine nun erfolgende Antitoxineinführung kann also wohl das gegenwärtig kreisende und in den Kreislauf gelangende Toxin unschädlich machen, aber nicht eine Verschlimmerung der Symptome durch das schon gebundene Toxin verhindern. Aus manchen Experimenten, insbesondere aus Heilversuchen an Tieren, wechselnde Zeit nach Einführung des Toxins, hat man geschlossen, daß durch sehr große Antitoxinmengen auch noch eine solche nachträgliche Neutralisierung, eine Sprengung der Toxinbindung an das Protoplasma im Sinne der Seitenkettentheorie, möglich sei, und auf dieser Annahme beruht es, daß für verschleppte Fälle so außerordentlich große Antitoxinmengen (wiederholt 10000 I. E. intravenös, statt 1500 bis 3000 subkutan bei Beginn der Erkrankung) empfohlen werden. Wenn nun auch dies Verfahren in einzelnen Fällen erfolgreich zu sein scheint, so sind diese doch noch zu selten, als daß dadurch die Statistik beeinflußt werden könnte.

Von der Frage, ob durch rechtzeitige und allgemeinere Anwendung des antitoxischen Heilserums die Todesziffern an Diphtherie vermindert werden könnten, ist die andere zu trennen, ob nicht das Heilserum noch einer Verbesserung in anderem Sinne, als durch Steigerung des Gehaltes an Antitoxin, fähig sei. Nach der Meinung mancher Autoren, insbesondere Fr. Kraus, soll der *Heilwert* eines Diphtherieserums, nach der ursprünglich von Roux empfohlenen Methode bestimmt, nicht parallel gehen seinem Gehalt an antitoxischen I. E. Das hat sich durch Tierversuche nicht erweisen lassen, es läßt sich aber auch nicht völlig widerlegen, weil der Heilwert nach der Impfung mit lebenden Bazillen sich lange nicht exakt genug bestimmen läßt, um sein Verhältnis zum Antitoxingehalt sicher festzustellen. Nun sind die Diphtheriebazillen für den Menschen

nicht im strengsten Sinne *Nekroparasiten* nach der Einteilung Bails (s. Abschnitt XX), man findet in schweren Fällen doch auch vereinzelte Bazillen im Kreislauf, und hochvirulente Diphtheriebazillen vermögen augenscheinlich im noch lebenden Gewebe sich auszubreiten. Es ist also anzunehmen, daß bei schweren Diphtherieerkrankungen auch eine antiinfektiöse Wirkung des Heilserums neben dem Antitoxingehalt nützlich sein kann. Es ist nachgewiesen, daß das antitoxische Heilserum auch eine erhöhte opsonische Kraft für Diphtheriebazillen besitzt. Wie weit es nun zweckmäßig sei, durch Impfung der das Serum liefernden Tiere nicht nur mit Toxinlösungen, sondern auch mit toten oder lebenden Bazillen Heilsera zu gewinnen, die neben dem Antitoxingehalt noch eine höhere antiinfektiöse Wirkung aufweisen, das ist eine noch nicht zu beantwortende Frage, weil wir im Tierversuch bisher die Heilwirkung nicht exakt bestimmen können und besonders auch, weil die Aggressivität des Diphtheriebazillus für die Versuchstiere eine andere und wohl durchweg geringere ist, als für den Menschen. Bei der amtlichen Prüfung der Heilsera wird deshalb mit Recht in allen Ländern an der Ehrlichschen Antitoxinbestimmung festgehalten. Das schließt aber die Berechtigung der Versuche nicht aus, Diphtherieheilsera, die gleichzeitig antitoxisch und antiinfektiös wirken, zu bereiten und klinisch zu erproben.

Das Diphtherieserum wird nicht nur zur Behandlung von Kranken, sondern auch prophylaktisch angewendet, um Kinder, die der Ansteckung ausgesetzt sind oder bis vor kurzem ausgesetzt waren, vor der Erkrankung zu schützen. Die damit erzielten Erfolge sind schwer zu beurteilen, weil man selbstverständlich auch andere Maßregeln nicht unterläßt, die die Infektion verhindern sollen (Absperrung, Desinfektion), und man im Einzelfall nie weiß, ob die Infektion stattgefunden hat und ob sie ohne die Schutzimpfung zu einer Erkrankung geführt hätte, da ja die Disposition zur Diphtherieerkrankung bei vielen Menschen von vornherein nicht allzu groß ist. Immerhin sprechen die Erfahrungen für einen Nutzen dieser Schutzimpfungen mit relativ geringen Antitoxinmengen (250 bis 500 I. E.), zeigen aber andererseits, daß der so erzielte Schutz nur wenige Wochen, bis zu einem Monat, dauert. Das ist zur Unterdrückung von Diphtherieepidemien zu kurz, weil diese sich regelmäßig über längere Zeit hinziehen und viele erkrankt Gewesene, besonders wenn die Heilserumbehandlung den Krankheitsverlauf

bei ihnen sehr verkürzt hat, nach ihrer Genesung und häufig auch nach Aufhebung der Absonderung als Bazillenträger die virulenten Keime längere Zeit, gar nicht selten noch vier Wochen lang, beherbergen. Durch die Lebhaftigkeit des modernen Verkehrs, insbesondere in den Großstädten, durch die Schulen usf., ist die Gefahr, daß die einmal Schutzgeimpften nach Ablauf der Schutzfrist wieder angesteckt werden und erkranken, um so größer.

Vor der wiederholten Immunisierung zu Schutzzwecken und vor dem Risiko, ein vorher schutzgeimpftes Kind später einer Heilserumbehandlung unterziehen zu müssen, scheuen sich viele Ärzte wegen der Gefahr der Anaphylaxie: denn ein solches Kind ist ja dann durch die erste Impfung mit Pferdeserum sensibilisiert und die späteren Seruminjektionen fallen mit großer Wahrscheinlichkeit gerade in einen Zeitraum der höchsten Überempfindlichkeit. Diese Scheu vor anaphylaktischen Schockwirkungen ist wohl meist eine allzu große; denn der Mensch ist lange nicht so zu den heftigsten anaphylaktischen Reaktionen disponiert, wie das Meerschwein, und durch zweckmäßiges Verfahren (Einschleichen in die Antianaphylaxie, vgl. S. 144) muß es gelingen, die heftigste Schockwirkung auch beim überempfindlichen Menschen zu vermeiden; die übrigbleibende Serumkrankheit ist aber nicht gefährlich[1]).

Dieser Übelstand hat den zweckmäßigen Vorschlag gezeitigt, für die prophylaktischen Schutzimpfungen mit Diphtherieantitoxin besondere Schutzsera von anderen Tierarten als dem Pferd zu gewinnen, damit bei einer etwaigen späteren Impfung zu Heilzwecken das vom Pferde stammende Heilserum ohne Scheu verwendet werden kann. Solche Sera mit ausreichendem Antitoxingehalt sind auch schon in den Handel gebracht worden. In diesem Zusammenhang ist es verständlich, welche große Bedeutung dem neuen Behringschen Verfahren zukommen kann, durch die

[1]) Es ist über eine Anzahl Todesfälle und lebenbedrohende Anfälle mit allen Zeichen des anaphylaktischen Schocks nach Heilseruminjektionen berichtet worden: in der Mehrzahl dieser Fälle aber war keine gleichartige Impfung vorhergegangen, die betreffenden Individuen müssen ihre abnorme Empfindlichkeit gegen Pferdeeiweiß auf anderem, bisher rätselhaftem Wege erworben haben. Im Vergleich zu der großen Anzahl Injektionen von Heilserum, die erfolgen, sind diese üblen Zufälle so selten, daß die Lebensgefahr geringer ist als bei den üblichen Verfahren der Allgemeinnarkose, welche gleichwohl nicht aus dem Heilschatz verdrängt worden sind.

Impfung mit fast abgesättigtem Toxin-Antitoxingemisch eine aktive, stärkere und länger dauernde Immunität gegen Diphtherie zu schaffen, als die bisher zu erzielende. Als recht fraglich aber müssen wir es hinstellen, ob der zugleich von Behring ausgesprochene Gedanke, auf diesem Wege gewonnenes höherwertiges menschliches antitoxisches Serum zu Schutz- und Heilimpfungen zu verwenden, um so jede Sensibilisierung durch artfremdes Eiweiß zu vermeiden, oder, falls sie schon geschehen, den Schock nicht auszulösen, praktische Bedeutung erlangen kann.

Die Anwendung aller anderen antitoxischen Sera tritt weit zurück gegenüber der des Diphtherieheilserums. Das gilt auch vom *Tetanusheilserum;* obgleich seine Schutz- und Heilwirkung im Tierversuch fast noch eklatanter ist als die des Diphtherieantitoxins, ist der Nutzen seiner Anwendung beim Menschen aus den klinischen Erfahrungen nicht so zuverlässig zu entnehmen. Der Wundstarrkrampf beim Menschen ist nämlich eine Krankheit von ganz unberechenbarem Verlauf und zum Glück auch ziemlich selten. Daher ist es in den wenigsten Fällen möglich, an dem Krankenbett unmittelbar ein sicheres Urteil zu gewinnen, ob das Serum zu dem günstigen Verlauf beigetragen hat oder nicht, und es ist auch nicht möglich, eine Statistik mit so großen Zahlen vor und nach der Einführung der Serumbehandlung aufzustellen, wie wir sie für die Diphtherie besitzen. Jedenfalls aber steht die Wirksamkeit des Tetanusheilserums am Krankenbett weit zurück hinter der vortrefflichen Wirkung im Tierversuch. Wir brauchen deshalb nicht zu zweifeln an der Bedeutung der Tierversuche, um den Heilwert eines Serums festzustellen, denn wir können verschiedene Gründe anführen, die diese geringere praktische Wirksamkeit verständlich machen. Erstlich nämlich hat sich aus den theoretischen Untersuchungen, die im folgenden Abschnitt besprochen werden, ergeben, daß die Avidität, mit der das Tetanusantitoxin sich mit dem Tetanotoxin verbindet, eine geringere ist, als die, mit welcher Diphtherieantitoxin und Toxin miteinander reagieren. Dieser verhältnismäßig geringen Avidität des Tetanotoxins zum Antitoxin steht aber gegenüber eine außerordentlich hohe Avidität des Tetanotoxins zu der Nervensubstanz. Und so ist es verständlich, daß wir mit der Einführung auch der größten Antitoxinmengen in den Organismus nicht mehr das schon an die Nervensubstanz gebundene Toxin in seiner Wirksamkeit ab-

schwächen können, sondern lediglich diejenigen Toxinmengen, welche erst von den Bakterien neu produziert in die Körpersäfte gelangen und noch nicht gebunden sind. Andererseits ist die Inkubation der Tetanotoxinwirkung bei dem Menschen eine außerordentlich lange, viel länger als bei den kleineren Versuchstieren. Nach einer weit verbreiteten Annahme, die durch Versuche verschiedener Forscher bestätigt ist, aber von anderer Seite noch bestritten wird, beruht diese lange Inkubationszeit darauf, daß das Tetanotoxin nicht mit dem Blutkreislauf an die giftempfindlichen motorischen Zellen gelangt, sondern, wenigstens zum großen Teil, mit den peripheren Nervenendigungen resorbiert wird und dann durch eine Bindung und Wanderung innerhalb der Nervenfasern zu den giftempfindlichen Zellen gelangt[1]). Auf diesem Wege, der beim Menschen tagelang dauern kann, ist es nicht mehr durch das Antitoxin zu neutralisieren. Nun wird aber die Tetanuserkrankung des Menschen immer erst erkannt aus den ersten charakteristischen Krampfsymptomen, d. h. also dann, wenn schon ein Teil des Giftes nach der Inkubation innerhalb der Zellen wirksam zu werden beginnt. Wir müssen also annehmen, daß zu dieser Zeit schon ein viel größerer Teil des Giftes gebunden ist, dessen Wirksamkeit aber erst innerhalb der nächsten Tage deutlich werden wird. Eine nun erfolgende Anwendung des Antitoxins kann also gegen dieses schon gebundene, in seiner Wirkung aber noch latente Gift gar nicht mehr wirksam werden, und damit ist der häufige Mißerfolg einer den Umständen nach frühzeitig eingeleiteten Antitoxinbehandlung zu erklären. Wenn auch die Annahme von der Resorption des Tetanotoxins durch die peripheren Nerven nicht begründet sein sollte, so bleibt die Tatsache der außerordentlich langen Inkubation, während derer ein großer Teil des Giftes sicher nicht mehr frei in dem Kreislauf vorhanden ist, doch bestehen und erklärt so die Unwirksamkeit der Antitoxinbehandlung.

Man hat deshalb empfohlen, die Tetanusantitoxinbehandlung nicht erst bei dem Eintritt tetanischer Symptome, sondern prophylaktisch anzuwenden, sobald man Grund hat, eine Infektion

[1]) Dasselbe soll auch für die erst so spät in Erscheinung tretende lähmende Wirkung des Diphtherietoxins gelten; die gesetzmäßige Folge der von diesem bedingten Paresen, die desto früher auftreten und rascher ablaufen, je kürzer die motorischen Leitungsbahnen sind, macht diese Annahme sehr wahrscheinlich.

mit Tetanusbazillen zu fürchten. Nun sind aber diese Infektionen mit den in der Erde vorkommenden und an Gegenständen, die mit Erde beschmutzt sind, haftenden Tetanussporen zum Glück recht selten, und nur in wenigen Fällen ist der Arzt imstande, z. B. nach einer Verletzung mit einem Gartengerät oder bei einem mit Straßenkot verunreinigten komplizierten Bruch, von solcher prophylaktischen Antitetanusbehandlung Gebrauch zu machen. Bleibt in diesen Fällen die Erkrankung aus, so können sie natürlich in keiner Weise als Beweis für den Nutzen des Verfahrens dienen, da niemand sagen kann, ob tatsächlich eine Infektion mit Tetanusbazillen eingetreten wäre oder nicht. In vielen anderen Fällen aber geschieht die Tetanusinfektion bei Gelegenheit von kleinen Verwundungen, bei denen die Patienten den Arzt überhaupt erst aufsuchen, wenn die Starrkrampfsymptome sich zu zeigen beginnen, so daß also hier von einer frühzeitigen Antitoxinbehandlung nicht die Rede sein kann.

Es ist, ähnlich wie bei verschleppten schweren Diphtheriefällen, versucht worden, durch außerordentlich große Gaben des antitoxischen Heilserums auch bei manifesten Nervensymptomen noch heilend zu wirken, indem man hoffte, entsprechend dem Massenwirkungsgesetz schon verankertes Tetanustoxin durch das Antitoxin wieder loszureißen und zu entgiften. Weder die Tierversuche noch klinische Beobachtungen haben bisher erwiesen, daß dies möglich sei; andererseits ist auch die völlige Unwirksamkeit nicht erwiesen, so daß man nicht etwa solche Versuche in verzweifelten Fällen unterlassen dürfte.

Neben den beiden genannten antitoxischen Seren scheint noch ein drittes praktische Bedeutung zu gewinnen, nämlich das *Ruhrheilserum*, das von verschiedenen Autoren gegenüber dem Toxin der die Dysenterie erregenden Bakterien hergestellt wird. Es ist aber viel schwieriger als bei den erstgenannten Bakterien, wirksame Toxine aus den Ruhrbakterien zu gewinnen, und außerdem wird die übertragbare Ruhr durch verschiedene, wenn auch nahe verwandte Bakterienarten verursacht, von denen nur eine das Toxin produziert, während die anderen lediglich durch Endotoxine zu schaden scheinen. Dies sind schon zwei Gründe, aus denen folgt, daß ein sicher wirkendes Ruhrheilserum zu gewinnen sehr schwierig sein muß. Es ist aber verschiedenen Forschern gelungen, ein solches im Tierexperiment gut wirksames herzustellen,

mit dem auch im Verlauf der Krankheit beim Menschen in verschiedenen Epidemien gute Erfolge erzielt zu sein scheinen.

Gegen das Gift der Wurstvergiftung, das vom Bacillus botulinus produziert wird, und gegen das des Bakteriums des blauen Eiters, Bacterium pyocyaneum, hat man ebenfalls Antitoxine hergestellt. Eine praktische Bedeutung werden diese aber wohl kaum je erlangen, denn die Wirksamkeit des Botulinustoxins, das auch durch seine Hitzebeständigkeit und dadurch, daß es vom gesunden Verdauungstraktus unverändert resorbiert wird, eine Ausnahmestellung unter den Toxinen hat, ist in den Fällen, die überhaupt lebensgefährlich sind, eine so rasche und diese Erkrankung ist zum Glück so selten, daß man kaum erwarten darf, daß einmal das Antitoxin rechtzeitig zur Hand sein und angewendet werden kann. Das Toxin des blauen Eiters andererseits ist so wenig gefährlich und der Schaden, den es anrichten könnte, läßt sich mit den Verfahren der Asepsis und Antisepsis so gut verhüten, daß das Bedürfnis zu einer antitoxischen Behandlung kaum je bestehen wird.

Eine rein theoretische Bedeutung haben auch die Antitoxine, die durch die Immunisierung mit den pflanzlichen Toxinen hergestellt werden, also das *Antiricin*, *Antirobin* usw. Von ihnen hat nur eines, das *Antiabrin*, durch P. Römer eine praktische Bedeutung erlangt. Man benutzt nämlich den Aufguß der Jequiritybohne (Abrus precatorius), um künstlich akute Entzündungen der Bindehaut herbeizuführen, durch welche gewisse, sehr gefährliche chronische Erkrankungen der Bindehaut günstig beeinflußt werden können. Die Schwierigkeit und Gefahr dieser Behandlungsmethode besteht aber darin, daß es sehr schwer ist, die Wirksamkeit des einzelnen Aufgusses und die Empfindlichkeit der Menschen gegenüber diesem Toxin vorher zu bestimmen, so daß zuweilen bedeutend stärkere Entzündungen eintreten, als beabsichtigt sind, die nun selber dem Auge gefährlich werden können. In dem Antiabrinserum besitzen wir jetzt ein Mittel, eine solche durch Abrin hervorgerufene Entzündung rasch aufhören zu lassen, indem wir Antiabrin in den Bindehautsack einträufeln und damit den noch vorhandenen Rest des Toxins sogleich völlig entgiften. Wir können also mit viel mehr Ruhe und in ausgedehnterem Maße diese künstlichen Entzündungen herbeiführen, weil wir nun jederzeit ein Mittel zur Hand haben, sie zu mäßigen, sobald sie das gewünschte Maß zu überschreiten drohen.

Eine praktische Bedeutung haben in manchen Ländern auch die Heilsera gegen Schlangengift, die *Antivenine*. Es ist gelungen, gegen die Gifte der gefährlichsten Giftschlangen Antisera darzustellen, die im Tierversuch heilend wirken auch bei nachträglicher Einspritzung, und mit denen auch bei Menschen günstige Erfahrungen gemacht worden sind. Jedoch wirken diese Antitoxine in erster Linie nur auf das entsprechende Schlangengift, und man muß deshalb mehrere derselben oder Gemische verschiedener vorrätig haben, wenn man in jedem Falle rechtzeitig wirksame Hilfe bringen will. Da in den tropischen Ländern, in denen Schlangenbisse eine häufige Gefahr bilden, es sich meistens um eine Mehrzahl von Giftschlangenarten handelt und die Verletzungen hauptsächlich in wenig bewohnten Gegenden sich ereignen, so ist die praktische Anwendung dieser Gegengifte immer noch sehr schwierig.

In der Tiermedizin finden antitoxische Heilsera nur sehr selten Verwendung, z. B. das Tetanusheilserum, obgleich wir auch einige wirksame Antitoxine gegen Tierseuchen, z. B. gegen das Rauschbrandgift, besitzen. Es liegt im Wesen der Sache, daß man bei infektiösen Tiererkrankungen selten auf die Heilung des einzelnen Tieres einen solchen Wert legt, um kostspielige Heilmittel anzuwenden, sondern meist die rasche Tötung der erkrankten Tiere und eine prophylaktische Behandlung der gesunden ins Auge faßt, um einer weiteren Verbreitung der Infektion möglichst sicher vorzubeugen. Dazu aber genügt, wie wir bei der menschlichen Diphtherie sahen, die passive Immunisierung durch Antitoxin nicht.

XXIX. Die quantitativen Beziehungen und das Wesen der Antitoxin-Toxinreaktion.

Im vierten Abschnitt haben wir gesehen, wie P. Ehrlich zu der relativ einfachen Vorstellung gelangt war, daß das Wesentliche an der Wirkung des Antitoxins auf das Toxin in einer chemischen Bindung bestehe, und im 27. Abschnitt sahen wir, wie die besonderen Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Diphtherieantitoxins ihn nötigten, diese Annahme durch die Hilfshypothese zu ergänzen, daß es sich nicht um die Reaktion zwischen zwei, sondern zwischen einer ganzen Reihe von Substanzen handle, und

damit jene Annahme sehr zu komplizieren. An die Stelle des einheitlichen Toxins setzt er von vornherein ein Gemisch von Toxin und einem oder mehreren Toxonen, die mit jenem zwar die haptophore Gruppe gemein haben, aber infolge anderen Baues der toxophoren Gruppe andere, und öfters nur sehr schwache, Giftwirkung zeigen; diese Substanzen, ebenso wie das Toxin, erleiden dann aber beim Aufbewahren Veränderungen, die ihnen die Giftigkeit völlig nehmen, das Bindungsvermögen aber unverändert lassen, sie werden zu *Toxoiden*. Diese verschiedenen Substanzen unterscheiden sich untereinander nicht nur durch die Giftwirkung, sondern noch durch die Avidität, die sie zum Antitoxin besitzen, und Unterschiede in dieser Hinsicht sind möglicherweise auch noch vorhanden zwischen den in bezug auf die Giftwirkung gleichartigen Stoffen — infolgedessen verbinde sich, bei teilweiser Absättigung ihrer Mischung mit Antitoxin, immer nur ein Teil dieser Substanzen mit diesem; die Veränderungen der Avidität aber ständen nicht in einer unveränderlichen Beziehung zu der Giftwirkung, sondern die Toxone und Toxoide könnten sowohl größere wie geringere wie gleiche Affinität zu dem Antitoxin besitzen, als das höchst giftige Toxin. Die verwickelte Zusammensetzung solcher Substanzgemische stellte Ehrlich dar als *Giftspektren* (s. Figur S. 248), zu deren Konstruktion er in sehr ausgedehnten Versuchen nach Zusatz genau abgestufter Antitoxinmengen beobachtete, wieviel akut tödliche (Toxin-)Dosen jedesmal im Gemisch nachweisbar blieben.

Die in einem solchen Giftspektrum neben- und übereinander rubrizierten Einzelbestandteile des Gemisches belegte er mit Namen, die sowohl ihre Giftwirkung wie die Avidität im Vergleich zu den anderen Komponenten bezeichnen: *Prototoxon*, *Hemitoxin*, *Epitoxoid* u. a.

Damit erscheint die Grundanschauung, daß das Gegengift der Giftmenge, die es zu entgiften vermöge, immer proportional sei, durch die Hilfsannahmen völlig aufgehoben. Ehrlich glaubt sie doch aufrecht erhalten zu können, indem er die bei Diphtheriegiftproben verschiedener Herkunft und verschiedenen Charakters beobachteten wechselnden Verhältnisse alle auf ein Grundschema bezieht, innerhalb dessen die Toxone, Toxine und Toxoide nur in gewissen einfacheren Zahlenverhältnissen zueinander vorkommen, die er darauf zurückführt, daß Bildung und Umwandlung dieser einander so ähnlich aufgebauten Substanzen (gemeinsame hapto-

phore Gruppe) in gesetzmäßigen Verhältnissen geschehe, so daß die willkürliche *Bindungseinheit*, die er zur Grundlage der Wertbestimmung gemacht hat, doch eine feste einfache Beziehung (nämlich wie 1:2) zu der ursprünglich von Behring (ebenfalls willkürlich) gewählten *Toxineinheit* besitze.

Gegen diese von Ehrlich und seinen Schülern ausgebauten Annahmen haben sich aber von jeher zahlreiche Widersprüche erhoben von seiten solcher Forscher, die mit anderen einfacheren Annahmen die verwickelten Verhältnisse ebensogut oder besser darstellen zu können glaubten. Wenn man genauer zusieht, so stehen diese Gegner der Ehrlichschen Theorie auf zwei ganz verschiedenen Standpunkten. Die eine Gruppe, deren ältester und hervorragendster Vertreter Bordet ist, erkennt nicht an, daß es sich bei der Bindung von Toxin und Antitoxin um strenge Proportionalität und deshalb also um stöchiometrisch-chemische Bindungen handeln könne. Diese Autoren stützen ihre Ansicht auf die Ausnahmen von der Proportionalität des Gift- und Bindungswertes und vertreten in Anlehnung an die Verhältnisse, die bei den Beziehungen zwischen Agglutininen und agglutinablen Substanzen beobachtet wurden, die Meinung, daß ein Teil Toxin mit einem oder mehreren Teilen Antitoxin, je nach den Mengen, die zusammentreten, sich dauernd verbinden könne. Da auch verschiedene derartige Verbindungen in derselben Flüssigkeit nebeneinander bestehen können, wäre damit jede Gesetzmäßigkeit im Sinne der einfachen Proportionalität ausgeschlossen, man könnte nur die Grenzen feststellen, bei denen einmal das Antitoxin, das andere Mal das Toxin in absolutem Überschuß vorhanden wäre, was also etwa L_0 und L_+ (vgl. S. 244) entsprechen würde. Diese eigentümlichen Verbindungen von Toxin und Antitoxin sollten dann nicht als spezifisch chemische, sondern als eine Art von Kolloidverbindungen aufzufassen sein. Der Ausbau, den die Kolloidforschung im letzten Jahrzehnt erfahren hat, hat dieser Auffassung neue Anhänger zugeführt.

Für die Annahme verschiedenartiger Verbindungen von Toxin und Antitoxin führen die Vertreter dieser Richtung vor allem Beobachtungen ins Feld, die zuerst Danysz gemacht hat, und die deshalb als *Danyszphänomen* bezeichnet werden. Danysz fand nämlich bei Versuchen mit Ricin und Antiricin, daß auch hier wesentliche Differenzen zwischen L_0 und L_+, also eine Toxon-

zone, bestehe. Diese Toxonzone ist aber nicht immer von dem gleichen Umfang, auch wenn man mit denselben beiden Präparaten arbeitet, sondern sie hängt davon ab, in welcher Weise Ricin und Antiricin gemischt werden. Gibt man nämlich in eine Anzahl Proberöhrchen die gleiche Menge Antiricin und fügt abgestufte Mengen von Ricin den einzelnen Proben hinzu, so ergeben die folgenden Tierversuche eine große Differenz zwischen L_0 und L_+. Mischt man aber zunächst eine kleinere Menge des Toxins, also etwa so viel wie dem Wert L_0 entspricht, einer solchen Antiricinprobe hinzu, läßt die Mischung einige Zeit stehen und setzt nun noch eine kleine Menge Toxin nachträglich dazu, so übt dieses nachträglich zugesetzte Toxin eine stärkere Giftwirkung aus, als wenn es von vornherein mit dem Antiricin gemischt wäre. Wäre z. B. bei einzeitiger Mischung die Differenz zwischen L_0 und L_+ 40 D. l. m., so genügen unter den angegebenen Umständen schon etwa 5 nachträglich dem L_0-Gemisch zugesetzte D. l. m. Ricin, den Tod des Tieres herbeizuführen. Die erste Portion des Toxins hat also fast das gesamte Antitoxin mit Beschlag belegt, so daß die nachträglich zugesetzten Toxindosen beinahe so wirken, als ob sie einer indifferenten, weder Toxin noch Antitoxin enthaltenden Flüssigkeit zugesetzt wären. Ganz ähnliche Beziehungen der Bindung der hämolytischen Ambozeptoren an die Erythrozyten haben wir im zehnten Abschnitt kennen gelernt.

Die eigentümlichen Toxonwirkungen erklären sich bei dieser Anschauungsweise als die Wirkung solcher Toxin-Antitoxinverbindungen, bei denen das Toxin unvollkommen durch das Antitoxin abgesättigt ist.

Ehrlich auf seinem ersten Standpunkt erklärte auch das Danyszphänomen mittels der Annahme mehrerer Giftkomponenten und irreversibler Bindung: die Giftlösung enthalte Toxine und, ebenso oder schwächer avide, Toxoide bzw. Toxone. Wird sie gleich im ganzen dem Antitoxin zugefügt, so genügt so viel des letzteren zu ihrer Absättigung, daß keine nachweisbare Toxinportion übrigbleibt, aber ungeachtet der Toxoide und Toxone. Bei fraktionierter Zufügung des Giftes aber verbinden auch diese aus den ersten Fraktionen sich irreversibel mit dem Antitoxin, und so bleibe zuletzt ein größerer Überschuß freien Toxins, als im anderen Falle. Zu dieser Erklärung stimmt es auch, daß auch bei noch so verteiltem Zufügen des Giftes der zum Nachweis des

letzteren nötige Überschuß an Toxin sich niemals auf 1 D. l. m. herabdrücken läßt, daß die große Differenz zwischen L_0 und L_+ sich durch die Art des Zusatzes nie völlig beseitigen läßt.

Eine Schwierigkeit für die Bordetsche Anschauung ist es, daß wir keine klaren Analogien haben, nach denen wir die Natur dieser Toxin-Antitoxinverbindungen uns vorstellen können. Man stellt sie sich als Kolloidverbindungen, als eine Art Adsorption des einen durch den anderen Bestandteil vor; aber dabei bleibt die hohe Spezifität der Antitoxinwirkung völlig rätselhaft.

Man hat zwar zur Analogie gewisse Fällungserscheinungen zwischen Kolloiden herbeigezogen, die ebenfalls Spezifität zeigen; bei ihnen ist aber die Spezifität an bestimmte Mengenverhältnisse der beiden miteinander reagierenden Stoffe gebunden und vermutlich auf die Neutralisierung elektrischer Ladungen zurückzuführen, die eben nur bei diesem Verhältnis dieser zwei Stoffe eintritt. Aber davon ist bei der Toxin-Antitoxinneutralisierung nicht die Rede — sie tritt in jedem Mengenverhältnis in gewissem Grade ein, wenn sie auch nicht gleichmäßig fortschreitet. Und die Ausflockung durch anders geladene Kolloide ist doch nie völlig spezifisch, man kann jede der Komponenten durch andere, in gleichem Sinne geladene Kolloide ersetzen, wenn es auch schwierig ist, für diese wieder das optimale Verhältnis zu finden, bei dem Flockung erfolgt. Toxin und Antitoxin aber können in ihrer gegenseitigen Beziehung durch keine andere Substanz ersetzt werden. So erklärt die Vorstellung, daß ihre Verbindung ein Kolloidprozeß sei, so berechtigt sie an und für sich sein mag, gerade den wesentlichen Punkt nicht.

Die andere gegen Ehrlich gerichtete Erklärung der Beziehungen zwischen Antitoxin und Toxin, die in erster Linie von Arrhenius und Madsen vertreten wird, steht deshalb im äußersten Gegensatz zu der eben genannten, weil sie gemeinsam mit Ehrlich von der Vorstellung einer echt chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin ausgeht, und weil sie auf Grund dieser Vorstellung nach dem Massenwirkungsgesetz die Beziehungen der beiden noch nicht rein dargestellten Komponenten zu berechnen versucht. Der Unterschied von der Anschauung Ehrlichs ist einzig der, daß Ehrlich bei seinen Hypothesen von der Vorstellung ausging, daß es sich um Reaktionen zwischen zwei Körpern handle, die starke Affinität zueinander besäßen, deren Reaktion also rasch

ablaufe, und zweitens, daß diese Reaktionsprodukte irreversibel oder wenigstens praktisch irreversibel seien in dem Sinne, wie die Ausfällung eines Baryumsalzes durch ein schwefelsaures Salz mit Bildung des unlöslichen Baryumsulfats erfolgt. Madsen und Arrhenius dagegen betrachten die Vorgänge bei der Toxin-Antitoxinabsättigung unter dem Gesichtspunkt, daß es sich um Reaktionen handle ähnlich der Einwirkung einer schwachen Säure auf eine schwache Base, mit dem Eintreten eines nach dem Gouldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetz sich einstellenden Gleichgewichts.

Die grundlegenden Versuche von Madsen und Arrhenius wurden mit dem *Tetanolysin*, dem auf die roten Blutkörperchen wirkenden Anteil des Tetanusgiftes, und mit dem Tetanusantitoxin angestellt. Sie messen an dem Grade der Hämolyse den zeitlichen Verlauf der Wirkung des Tetanolysins und die schützende Wirkung des Antiserums und vergleichen diese Verhältnisse mit der hämolytischen Wirkung eines schwachen Alkalis, nämlich des Ammoniaks und der dagegen schützenden, das Ammoniak neutralisierenden Wirkung des Zusatzes einer schwachen Säure, nämlich der Borsäure. Sie finden, daß in den beiden Fällen die Wirkungen des Antiserums und der Säure den gleichen Gesetzen folgen und in Kurven dargestellt ganz gleiche Bilder, und zwar den Verlauf einer Hyperbel, ergeben. In beiden Fällen bewirkt der erste Zusatz des Antitoxins oder der Säure einen sehr starken Abfall der hämolytischen Wirkung des freien Lysins bzw. des freien Ammoniaks. Bei weiterem Zusatz der Schutzstoffe aber vermindert sich der Rest der Giftwirkung immer langsamer und langsamer, da eine annähernd vollständige Bindung zwischen Ammoniak und Borsäure nur bei starkem Überschuß der Säure eintritt, sonst immer ein kleiner Teil dissoziierten Ammoniaks auch weiter eine Giftwirkung ausübt.

Auf diese Weise also ist es erklärlich, daß derselbe Schutzstoff in den verschiedenen Portionen, in denen er zugesetzt wird, bald mehr, bald weniger des Hämolysins zu neutralisieren vermag. Auch das Ammoniak bei seiner Absättigung durch Borsäure würde bei Beurteilung nach Ehrlichs Voraussetzungen aus mehreren Fraktionen von verschiedener Avidität zusammengesetzt erscheinen, ein „Giftspektrum“ ergeben; umgekehrt läßt sich die Toxin-Antitoxinbindung nach dem Massenwirkungsgesetz in Formeln

darstellen, und für die Absättigung des Tetanolysins durch Antitoxin kommen Arrhenius und Madsen zu sehr befriedigender Übereinstimmung zwischen Beobachtungen und Berechnung unter der Voraussetzung, daß je ein Molekül des Lysins und des Antitoxins sich zu zwei Molekülen der unwirksamen Verbindung vereinigten. Diese für die Vereinigung von zwei so hochmolekularen Körpern überraschende Annahme bedeutet übrigens rein rechnerisch dasselbe, wie Ehrlichs Annahme für das gelagerte Diphtherietoxin, daß zwei Bindungseinheiten einer Toxineinheit entsprechen. Die Toxonzone mit ihrer immer nur minimalen, nicht tödlichen, aber doch eigentümlichen Wirkung würde sich erklären durch die Dissoziation der in annähernd äquivalenten Mengen vorhandenen beiden Stoffe. Insbesondere im Tierkörper, wo so viel andere mitreagierende Substanzen in Betracht kommen, könnte eine solche geringe Dissoziation eine allmählich immer erneute Abspaltung von freiem Gift (wie ein Abbluten von Farbstoffen) und damit eine sehr allmählich eintretende, zuletzt aber durch Summation doch bedeutsame Vergiftung herbeiführen.

Auch die Absättigung von Diphtherietoxin mit Antitoxin nach den Untersuchungen von Ehrlich und gleichartigen von Madsen hat Arrhenius in der gleichen Weise berechnet und graphisch dargestellt und hat dabei in den meisten Fällen ebenfalls Hyperbeln erhalten. Der auffallende Unterschied zwischen seinen stetigen Kurven und dem plötzlichen, eckigen Abfall der Giftwirkung in den Giftspektren nach Ehrlich beruht in der Darstellung, nicht in den Beobachtungen, weil Ehrlich und Arrhenius auf Grund ihrer verschiedenen Voraussetzungen die Zwischenwerte zwischen die Versuchsergebnisse ganz verschieden interpolieren.

Über diese von Madsen und Arrhenius aufgestellte Hypothese hat sich eine außerordentlich lebhafte Diskussion entsponnen, bei der die Bedeutung vieler älterer und neuerer Versuche in das Feld geführt worden ist. Die triftigsten Gründe, die Ehrlich und seine Anhänger gegen diese Hypothese geltend machten, sind die folgenden. Erstlich handle es sich bei den grundlegenden Versuchen von Madsen und Arrhenius um die Bindung von Tetanolysin und Tetanoantilysin, zwei Stoffe, bei denen, wie auch schon aus früheren Erfahrungen anzunehmen war, die Avidität, mit der sie sich binden, anscheinend eine geringe ist, denn die

gleiche Mischung beider Komponenten wirkt um so weniger giftig, je länger sie miteinander digeriert werden. Anders liege die Sache für das Diphtherietoxin, bei dem nach den alten und allseitig bestätigten Erfahrungen von Ehrlich ein viertelstündiges Bestehen der Mischung im Glase einen endgültigen stabilen Zustand der Wirksamkeit herbeiführe. Es sei also zuzugeben, daß es sich beim Tetanolysin und Antilysin um eine der Wirkung von schwachen Basen und Säuren aufeinander analoge Verbindung mit verhältnismäßig starker Dissoziation handeln könne; beim Diphtherietoxin und Antitoxin dagegen, an denen doch die hauptsächlichsten Beobachtungen über die Giftspektren gemacht seien, handle es sich um zwei Stoffe mit starker Avidität. Bei diesen würde, wie das auch durch Arrhenius und Madsen selbst in Hämolyseversuchen festgestellt wurde, z. B. bei der Neutralisierung der hämolytischen Wirksamkeit von Ammoniak mit verdünnter Schwefelsäure, die Bindungskurve eine Gerade darstellen und niemals so verwickelte Verhältnisse ergeben, wie die Giftspektren sie zeigen. Weiter könnte sich aus den Gesetzen der Dissoziation immer nur ergeben, daß der erste Zusatz von Antitoxin die stärkste Abschwächung der Toxinwirkung herbeiführe. In manchen der Ehrlichschen Beobachtungen über die Absättigung von Diphtheriegiften aber zeigt sich, daß der stärkste Abfall der Wirkung, der steilste Teil der Kurve nach der Darstellungsweise von Arrhenius und Madsen, bei den mittleren Portionen des Toxins vorhanden ist. Also ein mit den allgemeinen Gesetzmäßigkeiten gar nicht zu vereinigender Fall, der nur durch das Nebeneinanderbestehen mehrerer Körper von verschiedenem Bindungsvermögen zu erklären sei. Diesen Einwand hat Arrhenius als berechtigt zugegeben und damit die Entstehung von *Toxoiden* beim Aufbewahren der Giftlösungen anerkannt. Drittens sei die qualitativ andersartige Wirkung der Toxonzone doch nicht allein durch die Dissoziation erklärlich. Hauptsächlich im Anschluß an diesen letzteren Einwand hat sich dann eine lebhafte Diskussion auch über die Technik der Versuche entwickelt. Madsen hat eine Anzahl Versuche mit Diphtherietoxin derart angestellt, daß er *Toxongemische* (d. h. Mischungen zwischen L_0 und L_+, die Meerschweinchen nicht akut töten, aber Toxonwirkung zeigen) darstellte und diese Kaninchen intravenös einspritzte, die daraufhin einem akuten Diphtherietode erlagen. Daraus schloß er, daß der von Ehrlich behauptete qualitative Unterschied

zwischen Toxin und Toxon nicht bestehe. Morgenroth hat dann gezeigt, daß die verschiedenartigen Wirkungen in diesen Versuchen auf der Art der Einimpfung beruhen, indem dieselben Gemische auch bei Meerschweinchen akut tödlich wirken, wenn man sie unmittelbar in die Blutbahn einspritzt. In dem Unterhautzellgewebe der Tiere wird vermutlich ein gewisser Anteil der Gifte gebunden, ehe er in den Kreislauf gelangt, und infolgedessen sind kleine freie Toxinmengen bei subkutaner Einimpfung nicht tödlich, bei intravenöser aber noch tödlich[1]). Überhaupt sind alle diese Versuche durch die Schwierigkeiten des Tierexperiments so verwickelt, daß sie sich meistens mehrfach verschiedener Deutung zugänglich erweisen; wir können auf alle die einzelnen Gründe, die für und wider angeführt wurden, hier nicht eingehen. Es sei nur noch betont, daß jedenfalls auch die Annahme von Arrhenius und Madsen nicht alle beobachteten Erscheinungen glatt zu erklären vermag, daß auch sie für einzelne Fälle genötigt sind, das Bestehen mehrerer Giftmodifikationen von verschiedenem Bindungsvermögen nebeneinander zuzugeben. Andererseits ist es dem Wesen der Ehrlichschen Anschauungen durchaus nicht widersprechend, sondern läßt sich vortrefflich mit ihnen vereinigen, daß bei diesen chemischen Bindungen auch das Massenwirkungsgesetz und die Dissoziation eine wesentliche Rolle spielen, und zwar je nach den in Frage kommenden Affinitäten der aufeinander wirkenden Stoffe, in dem einen Falle eine wichtigere, ausschlaggebende, in dem anderen Falle eine weniger wesentliche.

Andererseits widerlegen die Beobachtungen und Berechnungen von Arrhenius und Madsen auch nicht die Annahme, daß es sich um Kolloidprozesse handle. Nernst und Biltz haben darauf hingewiesen, daß auch bei diesen Gesetzmäßigkeiten gelten, deren Formeln denen des chemischen Gleichgewichts im engeren Sinne ähneln, und da bei der Bildung aller dieser Formeln die Konstanten und manche andere Annahmen willkürlich gewählt werden (weil wir ja die Konstitution und die Molekulargrößen weder der Antigene noch der Antikörper noch ihrer Verbindungen kennen und

[1]) Hierdurch wird auch verständlich, warum für das Meerschwein bei subkutaner Einimpfung unwirksame Toxin-Antitoxinmischungen bei Pferden und Menschen zur Einleitung einer aktiven Immunität dienen können: das Unterhautbindegewebe des Meerschweins hat eine größere Fähigkeit, Diphtheriegift zu binden, als das anderer Tiere.

auf keinem anderen Wege unsere Annahmen darüber kontrollieren können), so kann auch die Übereinstimmung der Rechnung mit den Beobachtungen innerhalb der Versuchsfehler nicht beweisen, daß die gewählten Voraussetzungen zutreffen müssen, weil auch andere Formeln eine ebenso befriedigende Übereinstimmung ergeben können oder die Formeln selbst mehrdeutig sind. Das gilt um so mehr, als Arrhenius bei der Berechnung von Versuchsreihen, die mit verschiedenen Präparaten der gleichen Antikörper und Antigene angestellt waren, für jede Reihe andere Konstanten wählen mußte, um befriedigende Übereinstimmungen zwischen den Beobachtungen und der Berechnung zu erzielen. Seine Formeln genügen also zwar, um eine einzelne Versuchsreihe zu interpolieren und zu extrapolieren, aber nicht dazu, den Ausfall künftiger Versuche im voraus zu berechnen.

So genaue quantitative Versuche, daß man an ihnen rechnungsmäßig die Berechtigung der einen und der anderen Annahme prüfen könnte, liegen bisher nur für wenige Toxine und Antitoxine und auch da nur in vereinzelten Reihen vor; das Diphtherietoxin, die Toxine des Tetanusbazillus (das hochgiftige Tetanospasmin und das hämolytische Tetanolysin, von denen wir nicht bestimmt wissen, ob sie identisch sind oder nicht) und das Ricin sind die hauptsächlichsten Untersuchungsobjekte gewesen; bei manchen Toxinen scheitern solche Versuche daran, daß wir keine gleichmäßigen Ergebnisse über die Entgiftung erlangen können, weil alle Versuchstiere zu große individuelle Schwankungen der Empfindlichkeit zeigen. Da nun diese Versuchsreihen so große Unterschiede zwischen der Absättigung verschiedener Toxine durch ihr Antitoxin zeigen, folgt, daß unser Material noch zu gering ist, um zu allgemeinen Gesetzen zu gelangen. Eigentümlicherweise ist es aber in den letzten Jahren nur wenig gemehrt worden, eigentlich nur durch die sorgfältigen Untersuchungen von Grassberger und Schattenfroh über das Rauschbrandgift, die wesentliche Abweichungen vom Verhalten des Diphtherietoxins ergaben. Die beiden Autoren konnten bei allen von ihnen untersuchten Giftproben, ob sie hoch oder schwach wirksam, frisch oder gelagert waren, immer dasselbe konstante Verhältnis zwischen der D. l. m. und dem L_+-Gemisch von Toxin und Antitoxin feststellen. Es bot sich also kein Anhalt dafür, Ehrlichsche Toxoide anzunehmen, dagegen bestand auch hier die *Toxonzone*. Die Differenz zwischen

L_0 und L_+ war größer als die D. l. m. und sie war variabel. Diese Differenz wurde größer beim Altern der Toxinproben, sie wurde aber auch größer bei stärkeren Verdünnungen, ja auch dann, wenn die Toxin-Antitoxinmischung nachträglich, auch nach längerer Lagerung, verdünnt wurde. Die Autoren deuten diese Beobachtungen im Sinne Bordets, daß unvollkommen abgesättigte Toxine die Toxonwirkungen hervorrufen; sie lassen sich aber auch gut vereinigen mit den Anschauungen von Arrhenius und Madsen, daß es sich um eine mit geringer Reaktionsgeschwindigkeit nach den Gesetzen des Massenwirkungsgesetzes eintretende reversible Bindung handle.

Freilich ist diese Vorstellung, daß die Toxin-Antitoxinverbindung dissoziierbar sei, nicht vereinbar mit dem *Danyszphänomen*. Denn dann müßte das endgültige Gleichgewicht immer dasselbe sein, ganz gleichgültig, in welcher Reihenfolge und welcherlei Portionen die beiden aufeinander wirksamen Komponenten miteinander gemischt werden, wenn nur das Endverhältnis dasselbe ist. Der Danyszsche Versuch, der mit verschiedenen Toxinen und Antitoxinen mit ähnlichem Erfolg hat wiederholt werden können, lehrt aber das Gegenteil.

Dieser Einwand gegen die Anwendbarkeit des Massenwirkungsgesetzes wird aber hinfällig durch eine neue Annahme, nämlich, daß es sich bei der Toxin-Antitoxinbindung nicht um eine einfache Reaktion, sondern um zweierlei oder doch um zwei Phasen einer Reaktion handle: eine rasch verlaufende lockere Bindung und eine langsam eintretende *Verfestigung der Bindung*. Das ist nicht eine lediglich ad hoc geschaffene Hilfshypothese, sondern verschiedene Beobachtungen weisen auf derartiges hin. Im vierten Abschnitt haben wir die ältesten Gründe dafür, daß die Entgiftung des Toxins durch Bindung an das Antitoxin geschehe, angeführt, nämlich die Wiedergewinnung von Toxin durch Erhitzen unwirksamer Gemische, wobei das Antitoxin zerstört wird, und durch Diffusion derselben in Gelatine, wobei Toxin als kleineres Molekül rascher diffundiert als das Antitoxin und so eine gifthaltige Zone entsteht. Beide Versuche gelingen aber nur, wenn sie bald nach dem Mischen angestellt werden; läßt man die vereinigten Lösungen einige Zeit stehen (je nach dem Einzelfall Minuten oder Stunden, bei Zimmer- oder Bruttemperatur), so ist auf diese Weise Toxin nicht wiederzugewinnen. Damit würde auch der Beweis hinfällig,

daß diese dauernde Entgiftung des Toxins in einer Bindung, nicht in einer Zerstörung bestehe, wenn es nicht neuerdings Morgenroth gelungen wäre, auch aus tagelang gelagerten unwirksamen Toxin-Antitoxingemischen durch Zusatz geringer Mengen von Mineralsäuren beide Komponenten in Freiheit zu setzen und durch geschickte Versuchsanordnung sie ebenso nachzuweisen, wie dies unmittelbar nach dem Zusammenmischen gelingt. Dieser Nachweis ist für das Neurotoxin des Kobragiftes, für Diphtherietoxin und für Abrin geführt worden, also für klassische Beispiele der von Bakterien, Pflanzen und Tieren stammenden Toxine. Bei allen Toxinen können solche Versuche nicht gelingen, weil sie zum großen Teil durch freie Säure zerstört oder ungiftig gemacht werden. Ersteres trifft z. B. für das überhaupt sehr labile Tetanotoxin zu, letzteres, wie Doerr gezeigt hat, für das Dysenterietoxin: es wird durch Ansäuern seiner Lösung entgiftet, kann aber auch nach langer Aufbewahrung dieser Lösung durch Neutralisieren wieder in Wirksamkeit gesetzt werden. Morgenroth hat gezeigt, daß sehr schwache organische Säuren die Antitoxin-Toxinverbindung nur zum kleineren Teil spalten können, daß die eben wirksamen Säuremengen auch die erste Absättigung von Toxin und Antitoxin hemmen und daß sich in ihnen die (überhaupt säurebeständigen) Toxine wirksam erhalten: Beobachtungen, die es nahelegen, die Toxin-Antitoxinneutralisation für eine Art Salzbildung anzusehen.

Andererseits ist neuerdings auch ein besonders schlagender Beweis dafür erbracht worden, daß die Neutralisation von Toxin durch Antitoxin momentan erfolgen kann: nämlich durch Arthus an Schlangengiften, die, intravenös beigebracht, auch in geringsten Spuren sofort ein beträchtliches Sinken des Blutdruckes bewirken. Arthus fand, daß dieses Symptom ausbleibt, wenn einer beträchtlichen Giftdosis auch nur wenige Sekunden vor der Einspritzung die äquivalente Antitoxinmenge zugefügt wird, so daß also in dieser kurzen Zeit die Bindung vollständig ablaufen muß.

Wie darf man sich nun die zwei Stadien der Toxinbindung vorstellen? Ehrlich hat einmal die Annahme ausgesprochen, daß vielleicht zunächst eine Adsorption der Toxinteilchen an das Antitoxin und dann erst, dank dieser engen räumlichen Aneinanderlagerung, die spezifische, eigentlich chemische, irreversible Bindung

erfolge; vielleicht ist mit den geschilderten Beispielen noch besser vereinbar die Vorstellung, daß zuerst eine echt chemische Bindung erfolge, und zwar bei den einzelnen Toxinen mit sehr verschiedener Geschwindigkeit (am schnellsten bei dem Schlangengift, am langsamsten beim Tetanotoxin), daß diese Verbindung zunächst noch völlig dissoziierbar sei, daß sie aber einer auch wieder mit wechselnder Geschwindigkeit erfolgenden Umwandlung unterliege, durch sie völlig oder unter gewissen Bedingungen irreversibel wird: dieser zweite Vorgang könnte ein Kolloidprozeß sein, nämlich die Koagulation oder die Adsorption an ein anderes sich ausscheidendes Gel. Damit würden auch die Berechnungen von Arrhenius stimmen, nach denen diese Phase beim Danyszschen Versuch sich als ein monomolekularer Prozeß darstellt. Dieser Vorstellung widerspricht es auch nicht, daß dieser Endzustand nicht völlig irreversibel ist, sondern, z. B. in manchen Fällen beim Ansäuern, allmählich wieder in die „lockere Bindung" zurückverwandelt wird. So hat Morgenroth beobachtet, daß bei der Wiederzerlegung der Abrinantiabrinverbindung durch Salzsäure das Maximum der Giftwirkung bei Zimmertemperatur erst eine Stunde nach dem Ansäuern erreicht wird.

In der Diskussion über das Wesen der Antitoxinwirkung hat eine sehr wesentliche Rolle auch die Frage gespielt, ob es möglich sei, mit abgesättigten Toxin-Antitoxinmischungen Tiere aktiv zu immunisieren. Nach der ersten Formulierung der Ehrlichschen Theorie durfte dies gar nicht gelingen: denn wenn die haptophore Gruppe des Toxins einmal durch das Antitoxin abgesättigt war, so fehlte jeder Reiz zur Mehrproduktion und Abstoßung spezifischer Rezeptoren. In der Tat gelingt bei einem unzweifelhaften Überschuß von Antitoxin eine aktive Immunisierung meist nicht; mit der Zeit wurden aber doch Ausnahmen von dieser Regel beobachtet. Sie vermochten nun nicht, die Vorstellungen der Ehrlichschen Schule zu erschüttern, denn diese Ausnahmen konnten erklärt werden: So sahen wir, daß Diphtherietoxin-Antitoxingemenge, die im üblichen Meerschweinversuch bei subkutaner Verimpfung abgesättigt erscheinen, bei intravenöser Impfung akut töten und also augenscheinlich noch freie Toxinmoleküle enthalten, die den *Ictus immunisatorius*, um einen Ausdruck Ehrlichs zu brauchen, geben können. Und auch, wenn sich eine Giftwirkung gar nicht nachweisen läßt, bleibt die Annahme erlaubt, daß ein Über-

schuß weniger avider Toxoide vorhanden sei, die zur Immunisierung genügen. Ganz anders liegt die Sache, wenn wir eine beschränkte Reversibilität der Toxin-Antitoxinverbindung im Körper voraussetzen — dann wird es sehr wahrscheinlich, daß solche abgesättigte Toxinlösungen einen guten immunisatorischen Reiz darstellen. Eine vollkommene Reversibilität der Verbindung im Körper dürfen wir in keinem Falle annehmen; denn damit würde ja die entgiftende Wirkung des Antitoxins überhaupt hinfällig: aus den großen Mengen Toxin—Antitoxin, die in den Versuchen zugeführt wurden, müßten dann die empfindlichen Zellen notwendig, wenn auch nur langsam, die tödliche Toxindosis an sich reißen. Jedenfalls muß auch hier jeder einzelne Fall, d. h. jede Toxin-Antitoxinverbindung für jedes einzelne Tier, besonders untersucht und beurteilt werden. So fanden Grassberger und Schattenfroh, daß sie mit Rauschbrandgift, das mit überreichlichen Mengen von Antitoxin vollkommen entgiftet war, bei Rindern aktive Immunität auslösen konnten. Bei Meerschweinchen aber waren dieselben Mischungen ganz wirkungslos — hier ergab sich höchstens eine passive Immunität durch den Antitoxinüberschuß. Ebensowenig konnten Meerschweinchen mit kleinen Dosen des Toxins allein immunisiert werden: es trat, wie bei den allerersten solchen Versuchen mit Diphtherie- und Tetanotoxin an den üblichen Versuchstieren, eher eine Summation der Wirkung, als Immunisierung ein. Gleichwohl können auch Meerschweinchen immunisiert werden, wenn man ihnen unvollkommen abgesättigte Mischungen, die die Toxonwirkung (Ödeme an der Impfstelle) haben, einimpft. In diesem Falle also werden die vollkommen abgesättigten Toxin-Antitoxinverbindungen im Organismus des Rindes so weit gespalten, daß sie einen immunisatorischen Reiz ausüben, in dem des Meerschweinchens dagegen erweisen sie sich als unveränderlich und wirkungslos.

Diese Erfahrungen enthielten eigentlich schon einen Hinweis auf die neuesten Erfolge in der Methode der praktischen Immunisierung: nämlich daß diese sich einleiten läßt durch Einimpfung von nahezu abgesättigten Toxin-Antitoxinverbindungen. Daß als solche die für das Meerschwein subkutan unwirksamen Diphtheriegiftheilserummischungen zu gelten haben, sahen wir ja. Mit solchen an Stelle der chemisch alterierten Toxinlösungen wird nun viel gefahrloser die Immunisierung der Pferde und anderer Tiere

eingeleitet, die hochwertiges Heilserum liefern sollen, und solche dienen auch Behring zu der aktiven Immunisierung des Menschen gegen die Diphtherie.

XXX. Antifermente. Rückblick und Übersicht über die Faktoren und die Formen der Immunität.

Trotz der großen Zahl der spezifischen Antikörper, die wir behandelt haben, ist eine Gruppe noch übrig geblieben, die freilich lediglich theoretisch von Interesse ist, nämlich die *Antifermente*. Die spezifische Giftwirkung, die die Toxine ausüben, legte ihren Vergleich mit den Fermenten nahe, um so mehr, als die Fermentlösungen, wenn man sie parenteral einem Tiere zuführt, giftig sind, wenn auch nicht in dem Maße, wie die Toxine. Das war Anlaß, daß im Ehrlichschen Institut ziemlich frühzeitig, noch ehe alle genuinen Eiweißkörper als Antigene erkannt waren, Morgenroth Impfungen mit Lab vornahm, und fand, daß das Blutserum der so immunisierten Tiere die Labwirkung hemmt. Seither sind gegen vielerlei tierische und pflanzliche Enzyme *Antifermente* auf diesem Wege gewonnen worden und, soweit unsere Erfahrungen reichen, gelten ganz dieselben Beziehungen zwischen Ferment und Antiferment, wie zwischen Toxin und Antitoxin, so daß sich also jener Analogieschluß bewährt hat. Ganz besonders wichtig ist die Spezifität der Antifermente: wir kennen ja viele Enzyme mit gleicher Wirkung, aber Herkunft aus ganz verschiedenen Organismen, so Lab aus Tiermagen und aus Pflanzen und ebenso peptische und tryptische (Eiweiß in saurer bzw. in alkalischer Lösung abbauende) Fermente und solche, die die verschiedenen Kohlehydrate hydrolytisch spalten, von verschiedenstem Ursprung. Da zeigt sich nun, daß ein Antiferment nur auf das Ferment wirkt, mit dem das Tier behandelt war, nicht auf ein gleichwirkendes anderer Herkunft; der Angriffspunkt der Antifermente kann also nicht das sein, was eigentlich wirksam am Ferment ist, die *ergophore Gruppe* des Fermentes im Sinne der Seitenkettentheorie, sondern ein anderer Teil seiner Struktur, der nach den Organismen, aus denen es stammt, verschieden ist.

Man kann sich also am Fermentmolekül, wie bei den Toxinen, eine ergophore und eine haptophore Gruppe vorstellen; aber hier

entsteht dann ein Widerspruch gegen die Seitenkettentheorie, denn die haptophore Gruppe, auf der die Eigenschaft des Fermentes als Antigen beruht und an der das Antiferment angreift, kann nicht *die* Eigenschaft sein, auf der die spezifische Wirkung des Fermentes auf sein Substrat beruht, wie wir ja eben gesehen haben. In dieser Gleichsetzung für die Toxine aber beruht ja der Grundgedanke der Ehrlich schen Seitenkettentheorie. Nach unseren neueren Erfahrungen ist es also gar nicht ausgemacht, daß die Beziehungen zwischen Antiferment und Ferment so unmittelbare und einfache sind, wie wir eben annahmen. Man könnte sich z. B. vorstellen, daß die Antifermente mit anderen, in den Fermentlösungen immer vorhandenen, artspezifischen Antigenen reagierten und die Inaktivierung des Fermentes nur ein sekundärer, auf diese spezifische Reaktion folgender Kolloidprozeß sei, ähnlich der Komplementbindung bei einer spezifischen Präzipitation.

Unter Antiferment versteht man übrigens nicht nur Antikörper im eigentlichen Sinne, wie sie durch Fermentimpfungen hervorgerufen werden. Die polymorphkernigen Leukozyten mancher Tierarten (besonders die menschlichen) enthalten und bilden ein kräftiges tryptisches Ferment; dies Leukozytenferment hat übrigens nichts zu tun mit den im 18. Abschnitt genannten bakteriziden Leukozytenstoffen, denn es ist wirkungslos gegenüber lebenden Bakterien, und andererseits sind jene auch nachweisbar bei Tierarten, deren Leukozyten kein Trypsin enthalten. Das Blutserum aller warmblütigen Tiere enthält nun in wechselnden Mengen einen hochmolekularen, kolloidalen Stoff, der die Wirkung sowohl dieses wie des Pankreastrypsins hemmt und augenscheinlich verhindert, daß eine Selbstverdauung der Gewebe durch diese Trypsine eintritt. Beim Menschen entspricht die Menge dieses Stoffes außer in seltenen Krankheitsfällen der Zahl und dem Fermentgehalt der Leukozyten, und nur wenn diese sich im Eiter in großem Mißverhältnis gegenüber dem Plasma ansammeln, wird das Trypsin wirksam.

Diese Substanz wird nun als Antiferment oder Antitrypsin des Blutserums bezeichnet, es ist aber nicht erwiesen und aus verschiedenen Eigenschaften, die sie besitzt, auch unwahrscheinlich, daß sie ein Antikörper im Sinne der Seitenkettentheorie ist.

Die eingangs erwähnte Analogie zwischen Toxinen und Enzymen hat neuerdings auch zu einer neuen Theorie über die

Antitoxine Anlaß gegeben: die Toxine sollen echte Fermente sein, die aber nur auf ganz spezifische Protoplasmabestandteile wirken, und die Antitoxine nichts anderes als Spaltprodukte dieses enzymatischen Abbaues, die, wie auch sonst die Gegenwart von Spaltprodukten die Fermentwirkung, die Toxinwirkung verhindern. Als Beweis werden zahlenmäßige Analogien zwischen der Absättigung von Toxin durch Antitoxin und der von Trypsin durch Glykokoll angeführt. Es ist klar, daß diese Theorie schon durch das hier Berichtete über die Spezifität der Antifermente, die ganz unabhängig ist von der Wirkungsweise des Fermentes und seinem Substrat, widerlegt wird und daß nach ihr auch die Beständigkeit einer aktiven antitoxischen Immunität nichts weniger als leicht verständlich wäre.

Wir haben nun eine sehr große Zahl von Einzeltatsachen, von Theorien und Hypothesen größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit kennen gelernt, ohne daß wir einen streng systematischen Gang in unserer Darstellung einhalten konnten; denn wenn die Fülle der hier behandelten Tatsachen überhaupt aus einer einheitlichen Theorie erklärt werden kann, so sind wir jedenfalls noch nicht weit genug in der Erkenntnis fortgeschritten, um eine solche aufzubauen. Die bisher aufgestellten Theorien, auch die Seitenkettentheorie, verknüpfen immer nur einen Teil der Beobachtungen logisch; sie sind uns unentbehrlich, wenn wir überhaupt eine Ordnung in diese Erfahrungen und Beobachtungen bringen und Wegweiser zu neuen Versuchsreihen und Forschungen finden wollen. Aber wenn man versuchen würde, die ganze Immunitätslehre aus einem solchen einheitlichen Gesichtspunkt zu entwickeln, so würde das vielleicht ein klares, logisches und leicht verständliches Gebäude ergeben, aber es würde mit dogmatischem Zwang viele Erfahrungen vergewaltigen und dem Anfänger, der sich dieser Führung anvertraut, den Blick verengen und das Urteil beschränken, so daß er der nicht zu berechnenden Fortentwickelung unserer Wissenschaft nicht unbefangen zu folgen vermöchte.

Dem Mangel, der dadurch unserer Darstellung anhaftet, kann aber vielleicht in etwas abgeholfen werden, wenn wir jetzt versuchen, die Fülle aller einzelnen Erfahrungen nach verschiedenen Gesichtspunkten in Schemata zu ordnen. Dabei sollen diese absichtlich möglichst vollständig gehalten sein, um jede mögliche Er-

klärung einer Immunitätserscheinung einreihen zu können. Durch die Schriftform versuchen wir eine Rangordnung anzudeuten, indem jene Substanzen oder Reaktionsweisen, deren Vorkommen bisher nicht erwiesen erscheint, in Kursiv und solche, deren Existenz nach den bisherigen Erfahrungen recht unwahrscheinlich ist, außerdem noch in Klammern gesetzt sind.

Da die Lehre von der Immunität von der Unempfindlichkeit gegen die Toxine ihren Ausgang genommen hat, wir aber in den letzten Kapiteln nur die eine Seite dieser Sache, nämlich die Wirkung der übertragbaren Antitoxine ausführlich behandelt haben, wird es nützlich sein, hier zunächst einen Überblick zu geben über alle möglichen Formen einer antitoxischen Immunität.

Tabelle I. Antitoxische Immunität.

I. Histogen:
- A. Durch Rezeptormangel:
  - a) angeboren,
  - b) *erworben*: *Rezeptorenschwund.*
- B. Durch Unempfindlichkeit gegen die toxophore Gruppe:
  - a) angeboren,
  - b) (*erworben*).
- C. Durch Ablenkung, d. h. Bindung (und vielleicht Zerstörung) in unempfindlichen Geweben:
  - a) angeboren,
  - b) (*erworben, Neubildung von fixen Rezeptoren*).

II. Hämatogen:
- A. Neutralisierung durch Antitoxin:
  - a) aktive Immunität:
    - α) manifeste Form: Antitoxin im Blut vorhanden,
    - β) latente Form: erhöhte Fähigkeit, Antitoxin zu bilden [auch unter I. C. b) einzureihen];
  - b) passive Immunität: nur II. A. a) α) entsprechend; die Übertragung kann erfolgen:
    - α) durch die Plazenta,
    - β) durch die Milch bei Säuglingen,
    - γ) durch die Einspritzung des antitoxischen Serums,
    - δ) *durch Überpflanzung von Organen aktiv immuner Tiere.*
- B. *Abbau des Toxins durch spezifische lytische Antikörper: Antiendotoxine* [bisher nur entsprechend II. A. a) α) wahrscheinlich gemacht].

Hieran schließen wir eine Übersicht über die Antikörper im Sinne der Seitenkettentheorie — d. h. solche, die vermutlich dank einer spezifischen Struktur (haptophoren Gruppe) mit einem bestimmten Antigen reagieren, gleichgültig, ob sie nachweislich durch den Einfluß jenes Antigens hervorgerufen sind oder ob sie sich im normalen Serum mancher Tiere aus unbekannten Gründen finden. Wir fügen jedesmal bei, zu welcher Ordnung der Antikörper nach Ehrlichs System die Substanzen zu rechnen wären, wie im achten Abschnitt, S. 81, erläutert ist, und außerdem, in welchen Abschnitten dieses Buches sie behandelt sind, so daß diese Tabelle auch als systematisches Inhaltsverzeichnis dienen kann. Zu diesem letzteren Zwecke aber muß sie dann ergänzt werden durch eine Übersicht über solche Substanzbegriffe der Immunitätslehre, die keine Antikörper im eigentlichen Sinne sind, die wir in Tab. III geben.

Die Tab. II der Antikörper und der erste Teil der Tab. III geben uns aber durchaus keine richtige Vorstellung von der Gesamtheit der Hilfsmittel, durch die sich die warmblütigen Tiere gegen eine Infektion und ihre Folgen schützen können: fehlt doch in diesen Listen von Substanzen notwendigerweise die eigentliche *zelluläre Immunität* mit ihren Unterformen; andererseits ist dort eine Anzahl Antikörper mit aufgeführt, die als Verteidigungsmittel unseres Wissens wertlos sind. Zu einem richtigen Überblick benötigen wir deshalb der Tab. IV, die alle Faktoren der Immunität gegen Infektion einzeln aufzählt, wie Tab. I die gegen Toxine.

In dieser Tab. IV sind absichtlich alle Einzelfälle berücksichtigt, in denen erst durch das Zusammentreffen mehrerer Bedingungen eine günstige Wirkung erzielt wird; bedenkt man dazu, daß mehrerlei der dort aufgezählten Abwehrmittel neben- und miteinander wirken können, um erst den wirklichen Schutz zu schaffen, so wird klar, wie verwickelt es fast in jedem Einzelfall wird, eine bestehende Immunität völlig zu erklären. Aber durch diese Zerlegung in Einzelfaktoren ist eine Übersicht über die Formen der Immunität, die tatsächlich wesentlich sind, schwer zu gewinnen, und so fügen wir noch eine fünfte Tabelle an, mit der wir gleichsam wieder auf die im ersten Abschnitt erläuterten Grundbegriffe zurückkommen, um sie in den Einzelheiten ausgebaut zu zeigen.

Tabelle II. Übersicht über die Antikörper.

	Haptinordnung	Behandelt in Abschnitt
I. Gegen Zellen und Zellderivate gerichtete		
1. agglutinierende:		
a) **Agglutinin**	II	V bis VI
Agglutinoid	I	VI
b) *Konglutinin*	III	VI
2. opsonische:		
a) **Tropin**	II	XVII
b) **Opsonin**	III	XVII
3. (*Stimulin*)		XVII
4. **Lysine**: Bakteriolysin, Hämolysin, Zytotoxin	III	VIII, IX, XII
II. Gegen Eiweißkörper (und Lipoide?) in kolloidaler Lösung gerichtete		
1. mit direkt sichtbarer Wirkung:		
Präzipitin	II	VII
Präzipitoid	I	VII
2. durch Hemmung einer anderen Wirkung erkennbare:		
a) **Antitoxin** (Antileukozidin, Antihämolysin u. a.)	I	IV, XXVII bis XXIX
b) **Antiferment**	I	XXX
3. indirekt nachweisbare:		
a) *Bordetsche komplementablenkende Antikörper*	III	XI
b) **anaphylaktische Reaktionskörper**	III?	XV
c) *proteolytische Antikörper* (identisch mit 3b?)	III	XII, XVI
d) *Antiendotoxine* (identisch mit 3c?)	III	XXVIII
e) *Schutzfermente* (identisch mit 3c?)	II oder III	XII
f) *Antiaggressin* (Antiblastin) (identisch mit Antitoxin oder Bakteriotropin?)		XX
g) *Meiostagmin* (*und Antikörper der Epiphanin-)reaktion*		XXXI
h) (*Antiambozeptoren*)		
i) (*Antikomplemente*: vermutlich zurückzuführen auf II, 1 und II, 3a)		

Tabelle III.

	Behandelt in Abschnitt
A. Verteidigungsmittel der Warmblüter gegen Infektion und körperfremde Stoffe:	
a) Serumbestandteile:	
Alexin = Komplement = Addiment = Mikro- u. Makrozytase; seine vermutlich. Bestandteile:	VIII, X
Mittelstück = Globulinteil	X
Endstück = Albuminteil	X
3. *Komponente*	X
Komplement wirkt zusammen mit den spezifischen Bestandteilen der in Tab. II verzeichneten Antikörper III. Ordnung, die getrennt vom Komplement bezeichnet werden als:	
Ambozeptor = Zwischenstück = Immunkörper = Substance sensibilatrice = Präparin	VIII, X
Stimulantien	XVII
b) Produkte und Bestandteile von Leukozyten:	
(*Makrozytase*, *Mikrozytase*, beides = Komplement)	II, VIII, XVIII
Endolysin	XVIII
Leukin	XVIII
Tryptisches Ferment	XXX
c) Produkte der Blutplättchen:	
Plakanthrakozidin	XVIII
B. Besondere Arten von Antigenen:	
Agglutinogen = agglutinable Substanz	V, VI
Präzipitogen = präzipitable Substanz	VII
Toxin, *Toxon*, *Toxoid*	III, XXVII, XXIX
Leukozidin, bakterielles Hämolysin u. a.	XIX, IX
Tierische Toxine, Schlangengift	IX, XXVIII
Pflanzliche Toxine	III, XXIX
Endotoxin	III, XXVI
Bakterienprotein = Nucleoproteïd	III, XXVI
Virulin = *Antiphagin*	XIX
Aggressin	XIX
Anaphylaktogen	XIII, XV
C. Produkte von Immunitäts-Reaktionen:	
Präzipitat	VII
Giftige **Abbaustufen** der Zytolyse u. Proteolyse	XII, XVI, XXII
Anaphylatoxin	XV

Tabelle IV. Faktoren der Immunität gegen Infektionskrankheiten.

I. Der Organismus ist als Nährboden für die Mikroparasiten ungeeignet, und zwar:
1. durch seine Temperatur;
2. *durch den osmotischen Druck seiner Blut- und Gewebsflüssigkeit*;
3. durch Bestandteile, die für die Mikroorganismen giftig sind: z. B. zu große Sauerstoffspannung; auch Arzneimittel können derart wirken;
4. durch Mangel an bestimmten Nährsubstanzen:
   a) absolutes Fehlen derselben,
   b) weil die Avidität der Körperzellen viel größer als die der Mikroorganismen ist (z. B. zu geringe Sauerstoffspannung).

II. Die Keimentwickelung wird durch Abwehrmittel verhindert.
1. Durch Zellen allein:
   A. durch Phagozytose:
      a) seitens beim gesunden Tiere vorhandener Phagozyten:
         α) die am Sitz der Infektion in genügender Zahl vorhanden sind:
            a) Leukozyten,
            b) fixe Zellen (Endothelien);
         β) durch Leukozyten, die am Infektionsherd angesammelt werden:
            a) infolge positiver Chemotaxis zu den Parasiten,
            b) infolge Gewebsschädigung und Entzündung;
      b) seitens neugebildeter Phagozyten:
         α) *durch Umwandlung von fixen Zellen in Wanderzellen*,
         β) durch junge, resistentere Leukozyten (Leukozytose),
         γ) (*durch spezifisch eingestellte Leukozyten*);
   B. durch aphagozide örtliche Zellwirkung:
      a) von Leukozyten:
         α) Sekretion von Leukinen auf den spezifischen Reiz hin,
         β) Freiwerden von Endolysin infolge Zugrundegehen der Leukozyten;
      b) von Blutplättchen.

oder es ist nötig:

B. a) Bakteriotropin, b) Immunopsonin, { diese sind: a) früher erworben, b) neugebildet, c) passiv zugeführt;

C. Antileukotoxin zum Schutz der Leukozyten [a) b) c) wie unter B];

D. (*Stimulin*);

E. *unspezifische Stimulantien.*

In allen Fällen sind entweder:
α) Phagozyten schon genügend vorhanden
oder
β) sie müssen erst angesammelt od. neugebildet werden.

3. (*Durch das Serum unter Mitwirkung von Wanderzellen:*
A. *Ambozeptor vorhanden, Leukozyten liefern Komplement*;
B. *Komplement vorhanden, Leukozyten liefern Ambozeptor.*)

4. Durch Serumbestandteile allein:
A. Komplement und Ambozeptor vorhanden:
a) Normalambozeptoren mit:
α) dem normal vorhandenen Komplement,
β) (*vermehrtem Komplement*);
b) Immunambozeptoren:
α) früher erzeugte,
β) durch Impfung oder sonstwie zugeführte;
B. Komplement vorhanden, Ambozeptor muß erst beschafft werden durch Neubildung:
a) *am Ort der Infektion* } und zwar: { α) langsam bei erster Neubildung,
b) in anderen Organen } { β) rascher bei wiederholter Infektion.

In allen Fällen:
a) die Bestandteile von vornherein in genügender Konzentration vorhanden
oder
b) erst durch Hyperämie (Entzündung) angesammelt.

5. Durch lokale Ernährungsstörungen am Infektionsort, die sich von der Entzündung bis zur Nekrose steigern und bedingt sind durch *Allergie*, nämlich:
a) Vorhandensein des anaphylaktischen Reaktionskörpers,
b) *allergische Umstimmung der Gewebszellen.*

III. Die Mikroparasiten können sich in beschränktem Maße vermehren, ohne Krankheit zu erregen, weil der Organismus unempfindlich ist infolge:

1. antitoxischer Immunität durch:
A. lösliches Antitoxin:
a) im Blut vorhandenes,
b) beschleunigt wiedergebildetes;
B. sessile Rezeptoren an unempfindlichen Organen;
2. *Rezeptorenschwund*;
3. *Gewöhnung an die Wirkung der toxophoren Gruppe.*

Tabelle V. Formen der Immunität gegen Infektion.

I. Natürliche angeborene Immunität = **Natürliche Resistenz.**
  1. Organismus ein ungeeigneter Nährboden, **Athreptische Immunität** (Unterabt. siehe Tab. IV, I).
  2. Am Infektionsort bzw. in der Blutbahn gehen die Mikroparasiten zugrunde:
    A. durch Zellen:
      a) infolge Phagozytose:
        α) auch ohne Opsoninwirkung,
        β) nach Opsoninwirkung;
      b) infolge:
        α) Aphagozidie,
        β) Blutplättchenwirkung;
    B. durch bakterizide Wirkung des Plasma.

II. Zeitweise, erworbene (auch künstlich erzeugte), aber **nicht spezifische Immunität = Erhöhte Resistenz.**
  1. Allgemeine Resistenzerhöhung:
    A. Leukozytose,
    B. Stimulantien im Blutplasma.
  2. Örtliche Resistenzerhöhung durch:
    A. Leukozytenanhäufung,
    B. Serumansammlung (Hyperämie, Stauung):
      a) ohne Leukozytenanhäufung,
      b) mit Leukozytenanhäufung.

III. **Erworbene spezifische Immunität** (Immunität im engeren Sinne).
  1. Natürlich eingetretene:
    A. am Schluß der Krankheit, durch:
      [a) junge, resistente Phagozyten (Leukozytose) wie II 1 A],
      b) **Antikörper**, und zwar:

Humorale Immunität

        α) Phagozytose fördernde: Tropin, Immunopsonin, (*Stimulin*), Antileukotoxin,
        β) unmittelbar die Bakterien schädigende: bakteriolytische Ambozeptoren, *Agglutinin* [1]),
        γ) auf Bakterienprodukte wirkende: Antitoxin, *Präzipitin* [1]), Antiendotoxin, anaphylakt. Reaktionskörper;

      c) **Gewebsimmunität** infolge von
        α) Rezeptorenschwund,
        β) lokale Antikörperbildung,
        γ) (*Gewöhnung an die Wirkung der toxophoren Gruppen*);

[1]) Hier mit aufgeführt, obgleich eine bakterienschädigende bzw. entgiftende Wirkung nicht erwiesen ist.

B. bleibend nach der Genesung, infolge:
  a) *Rezeptorenmangel*,
  b) (*Steigerung der Avidität für, den Mikroparasiten nötige, Nährstoffe: athreptische Immunität*);
  c) Gewebsveränderungen: wie unter III 1 A c aufgezählt;
  d) **Allergie:**
    α) die Fähigkeit, die unter III 1 A b aufgezählten Antikörper rasch wieder zu bilden,
    β) erhöhte Reizbarkeit der Zellen durch die den Mikroparasiten eigenen Stoffe, infolgedessen erhöhte Entzündung am Infektionsort und Wirkungen wie unter I 2 A und B.

2. Künstlich erzeugte spezifische Immunität:
  A. durch **aktive Immunisierung:** wie unter III 1 A b und III 1 B d, *vielleicht auch III 1 A c*;
  B. durch **passive Immunisierung:** wie unter III 1 A b, *vielleicht auch III 1 B d β.*

Es ist wohl kaum nötig, auch hier zu wiederholen, daß diese begriffliche Trennung der einzelnen Immunitätsformen es nicht ausschließt, daß sie nebeneinander bestehen und sich in ihrer Wirkung ergänzen, ebensowohl die Hauptformen: natürliche Resistenz und Immunität, wie die Unterabteilungen derselben, die zelluläre und humorale, die auf den Blutbestandteilen beruhende und die Gewebsimmunität.

XXXI. Methoden der Immunitätsforschung.

Beziehungen zu anderen Forschungsgebieten.

Die im vorigen Abschnitt gegebenen Übersichten heben von neuem den Charakter der heutigen Lehre von der Immunität hervor: sie hat eine Fülle von Beobachtungen aufgehäuft und erklärt sie mit einer fast ebenso großen Fülle von Hypothesen. Denn alle dort verzeichneten Substanzen, nicht nur die zahlreichen durch den Druck als zweifelhaft bezeichneten, sind ja keine wohldefinierten chemischen Individuen, sondern Begriffe, zu deren Bildung man gelangt ist, indem man „eine Wirkung zu materialisieren versuchte“, wie Bail treffend die hauptsächlich von P. Ehrlich ausgebildete Methode charakterisiert hat: Es werden in vielfältig

variierten Versuchen bestimmte Wirkungen beobachtet, und dann wird für jede einzelne von ihnen eine Substanz als wirkende Ursache angenommen; die Eigenschaften dieser supponierten Substanz werden aus den Versuchsbedingungen konstruiert und durch weitere Versuche das Zutreffen der Annahme geprüft. Ergeben sich hierbei Unstimmigkeiten, so werden sie am leichtesten beseitigt, indem eine neue wirksame Substanz eingeführt wird und die ihr zuzuschreibenden Eigenschaften auf dem gleichen Wege geprüft werden.

Daß diese Forschungsmethode nicht nur zu einem Scheinwissen, zu einem zwar in sich geschlossenen, aber nichts aufklärenden Hypothesenbau geführt hat, das geht aus der Fülle der neuen Tatsachen hervor, die mit ihrer Hilfe gefunden sind und zum Teil in verwandte Gebiete Streiflichter haben fallen lassen, vor allem aber die Heilkunde mit einer Anzahl wertvoller diagnostischer Methoden und mit neuen Heil- und Vorbeugungsmitteln bereichert haben. Diese neuen Heilmethoden, Schutzimpfung und passive Immunisierung zu Heilzwecken, haben zwar bisher die auf sie gesetzten Hoffnungen hinsichtlich ihrer Allgemeingültigkeit und vielfältigen Anwendbarkeit nicht ganz erfüllt, aber einzelne Heilsera und Schutzimpfungen haben sich als höchst wertvoll und zuverlässig erwiesen. So ist also der heuristische Wert der Vorstellungen, die auf Grund der Seitenkettentheorie und durch sie angeregter Untersuchungen geformt wurden, erwiesen und wird auch kaum bestritten.

Die Frage ist aber, ob die bisher verfolgte Methode nicht verbesserungsfähig sei und ob es nicht an der Zeit sei, sie durch eine andere zu ersetzen. Die Vorschläge zu solchen Reformen der Methode lassen sich in zwei Gruppen ordnen: die einen erstreben auf spekulativem Wege eine Vereinfachung der Annahmen und ihre Reduzierung auf ein leichter übersehbares System, als es die Seitenkettentheorie heute geworden ist, die anderen fordern eine Verfeinerung der Untersuchungen zu exakt messendem Verfahren und einen möglichst engen Anschluß an die exakten, nicht eigentlich biologischen Wissenschaften; zwei Bestrebungen, die einander nicht ausschließen, sondern Hand in Hand gehen können.

Die Versuche, die vielfältigen Hypothesen der Seitenkettentheorie zu vereinfachen, sind in allen einzelnen Kapiteln der Immunitätslehre zahlreich; sie bedienen sich meistens eines sehr

nahe liegenden Verfahrens: statt für jede beobachtete Wirkung eine besondere Substanz als Ursache anzunehmen, werden verschiedene Wirkungen als Äußerungen derselben Substanz angenommen. Dadurch wird eine besonders für didaktische Zwecke höchst wertvolle Vereinfachung erreicht. Bedeutet das nun aber eine tatsächliche Verminderung der Hypothesen, die zur Verknüpfung aller Einzelbeobachtungen notwendig sind? Wenn zwei auf diese Weise verknüpfte Wirkungen unter allen Umständen einander entsprechen, wenn sie immer einander proportional sind, dann wohl. Wenn aber die eine Wirkung nur in der einen, die andere in der anderen Versuchsreihe hervortritt, so werden bestimmte Annahmen nötig, in welcher Weise die Versuchsbedingungen das Eintreten dieser verschiedenen Wirkungen einer Ursache mitbestimmen. Das sind dann letzten Endes ebenso viele Hilfshypothesen, wie bei dem Einsetzen mehrerer Substanzen als verschiedener Ursachen gebildet werden. Für die Forschung aber bedeutet, wie z. B. die Entwickelung der Alexinlehre und insbesondere auch ihre Verknüpfung mit der Phagozytentheorie lehrt, eine solche, zunächst so einleuchtende Zurückführung mehrerer Wirkungen auf eine Ursache häufig Verwirrung und Hemmung. Es wird vorausgesetzt und unwillkürlich angenommen, daß die verschiedenen Wirkungen der einen gedachten Ursache einander proportional sein müßten und so werden aus einseitigen Beobachtungen unberechtigte Schlüsse auf ein größeres Gebiet gezogen. Trifft jene Voraussetzung nicht zu, weil tatsächlich mehrere Faktoren zugrunde liegen und die ursprüngliche Annahme zu einfach war, so ist die Klarstellung sehr schwierig, einmal, weil die richtigen neuen Beobachtungen auf Vorurteile stoßen, die aus ebenso richtigen, aber nicht hierher gehörigen Erfahrungen stammen, außerdem aber auch, weil in der Literatur ein großer Teil der Beobachtungen so dargestellt ist, daß sich gar nicht trennen läßt, was wirklich beobachtet ist und was nur auf Grund unberechtigter Analogieschlüsse behauptet wird. Ein wirklicher Fortschritt ist dann nur durch eine besonders schwierige Neubearbeitung des ganzen Gebietes zu erlangen; die älteren Untersuchungen, so sorgfältig sie angestellt sein mögen, sind wertlos oder wegen der unrichtigen Darstellung der Ergebnisse sogar hemmendes Gestrüpp.

Viel harmloser müssen die Folgen sein, wenn der umgekehrte Fehler begangen wird, wenn zwei verschiedene Erscheinungen, die

tatsächlich durch eine einheitliche Ursache bedingt sind, zunächst auf verschiedene wirkende Substanzen bezogen werden. Es können dann die Bedingungen, unter denen sie eintreten, und die Eigenschaften der wirksamen Substanzen für jede der beiden Wirkungen völlig unabhängig beobachtet und festgestellt werden. Und wenn sich dann nachträglich die Identität der beiden angenommenen Substanzen herausstellt, so haben die Untersuchungen, die sich mit ihnen beschäftigen, nichts an Wert verloren: sie ergänzen und bekräftigen sich nun gegenseitig.

Das ist der Grund, weshalb der Verfasser die Zeit noch nicht gekommen hält, die mannigfachen heuristischen Hypothesen auf allen Teilgebieten der Immunitätsforschung durch einfachere, großzügige Konstruktionen zu ersetzen. Es ist vermutlich gerade ein wesentlicher Vorzug der Seitenkettentheorie, daß sie die Einführung solcher Spezialhypothesen und den Ausbau der Einzelfragen mit ihrer Hilfe so sehr erleichtert. Und deshalb hat er auch in der Darstellung dieses Buches die scheinbar verwickelteren Hypothesen bevorzugt, weil sie sich der Fülle der Einzelbeobachtungen besser anschmiegen und es darauf ankommt, diese in ihrer Gesamtheit darzustellen, nicht einzelne von ihnen hervorzuheben und andere zu unterdrücken zugunsten einer Theorie, deren Berechtigung erst dadurch zu erweisen wäre, daß sie allen Beobachtungen in gleichem Maße entspricht. Da er aber auch der Seitenkettentheorie diesen Vorzug, alle Einzelfälle befriedigend zu erklären, nicht zuerkennen kann, hat er sich bemüht, auch die anderen Vorstellungen am passenden Orte einzuführen.

Die andere Richtung der Reformbestrebungen geht dahin, die Versuchsreihen möglichst exakt messend zu gestalten, ihre Ergebnisse im Anschluß an die exakten Methoden der physikalischen Chemie in Kurven und Formeln darzustellen und so eine exakte *Immunochemie* zu schaffen, deren Voraussetzungen nicht nur auf ihre Wahrscheinlichkeit hin beurteilt, sondern rechnerisch nachgeprüft werden können. Es ist nicht zu bestreiten, daß dieses der Weg sein muß, auf dem allein wir hoffen können, einmal zu besser gesicherten Erkenntnissen auch auf diesem Gebiete zu gelangen, und daß deshalb jede exakt messende Untersuchung als höchst wertvolles Material zu begrüßen ist. Eine andere Sache aber ist es, für welche Fragestellungen heute schon die Bedingungen gegeben sind, um exakte Rechenmethoden anzuwenden. Da

ergeben sich zwei Schwierigkeiten: Wie in unserer Darstellung an verschiedenen Beispielen gezeigt wurde, liegen bei den Immunitätserscheinungen immer sehr verwickelte Reaktionsbedingungen vor — eine größere Zahl einzelner Substanzen treten in eine, zunächst anscheinend einfache, Reaktion ein, oder diese Reaktion zerfällt in mehrere Phasen, deren zeitliche Verknüpfung variiert. Die Gesetzmäßigkeiten, die man auffindet, lassen sich deshalb immer in verschiedener Weise deuten. Dazu kommt, daß das Gebiet der exakten Wissenschaften, mit dem die Immunochemie im engsten Zusammenhang zu stehen scheint, die *Kolloidchemie*, selber noch nicht völlig ausgebaut ist, daß auch in ihr die aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten noch lange nicht eindeutig erklärt sind. Daraus ergibt sich, daß auch die exakt messende Methode und die Behandlung des so gewonnenen Materials nach den Regeln der höheren Analysis uns häufig nicht zu Kriterien führt, mittels deren wir über die Hypothesen endgültig entscheiden können.

Aber noch eine zweite, sehr wesentliche Gefahr lauert auf diesem Wege: nämlich, daß unser Material, auch wenn es scheinbar exakt ist, sich gar nicht zur mathematischen Behandlung eignet und Gesetzmäßigkeiten, die an ihm hervortreten, ganz anders bedingt sind, als daß wir daraus Schlüsse auf physikalisch-chemische Vorgänge ziehen können. Daß Tierversuche infolge der individuellen Eigenheiten und der Mannigfaltigkeit der Bedingungen kein zur analytischen Bearbeitung verwertbares Material liefern, wenn man sie auch noch so sehr vervielfältigt, das ist wohl allgemein anerkannt. Man glaubt aber vielfach, einen dazu geeigneten Ersatz gefunden zu haben, wenn man irgend eine Immunreaktion im Glase ablaufen lassen und beobachten kann. Hämolyse, Agglutination und Bakterizidie bieten daher auch das meiste Material für die Ansätze zu einer exakten Immunochemie. Dabei wird aber übersehen, daß auch diese Versuche sich auf Individuen, nämlich auf Einzelzellen, Blutkörperchen und Bakterien, beziehen. Bei aller morphologischen Gleichförmigkeit eines solchen Materials haben die einzelnen Zellen doch immer ihre individuellen Eigentümlichkeiten: sie sind verschiedenen Alters, sind verschiedenen Einflüssen vorher unterworfen gewesen und daher von verschiedener Widerstandskraft. Diese verschiedene Widerstandskraft, die dem Versuchssubstrat von vornherein eigen ist, kann unter Umständen zu einer Gesetzmäßigkeit der Beobachtungen führen, die

mit Unrecht auf den Verlauf der Versuche selbst bezogen wird. So ist durch Reichenbach gezeigt worden, daß gewisse Gesetzmäßigkeiten in Desinfektionsversuchen, bei denen man mit aller möglichen Sorgfalt gleichmäßige Aufschwemmungen gleichartiger Bakterien zu verwenden sucht, ebensowohl auf der verschiedenen Widerstandskraft der einzelnen Bakterien beruhen können, wie man sie auf einen der Abtötung zugrunde liegenden chemischen Prozeß bezogen hatte. Und auch für die Hämolyse durch möglichst einfache Einwirkungen, z. B. Veränderung des osmotischen Druckes, ist ähnliches gezeigt worden. Man wird also solche Gesetzmäßigkeiten, wo sie sich nachweisen lassen, auf das genaueste auf ihre verschiedene Deutbarkeit und auf ihre Geltung in verschiedenen, unter möglichst variierten Bedingungen und von verschiedenen Beobachtern angestellten Versuchsreihen untersuchen müssen. Nur wenn nicht nur die allgemeine Gestalt der Formeln, sondern auch der Wert der einzusetzenden Konstanten unter solchen Bedingungen übereinstimmt, wird man auf diese Formeln weitere Schlüsse über das Wesen der Reaktionen aufbauen dürfen. Dieser Fall, daß verschiedene Beobachter in verschiedenen Instituten gleichmäßig exakte und ausgedehnte Untersuchungen an vergleichbarem Material angestellt haben und ihre Ergebnisse sich analytisch verarbeiten und vergleichen lassen, ist aber kaum in einigen Fällen erfüllt. Denn dazu würde z. B. erforderlich sein, daß die Agglutination derselben möglichst wenig variablen Bakterienform durch Immunsera, die nach möglichst gleichem Verfahren von der gleichen Tierart gewonnen sind, mit Hilfe eines durchaus identischen Beobachtungsverfahrens verfolgt wird. Hier liegt also eine sehr große, aber sehr arbeitsreiche und dem einzelnen Untersucher glänzende Ergebnisse nicht versprechende Aufgabe vor.

Nur bei wenigen Immunitätsreaktionen wird diese Schwierigkeit des lebenden Indikators vermieden. Von den bisher besprochenen nur bei der Präzipitation. Gerade diese eignet sich aber wegen der geringen Menge des entstehenden Niederschlages und wegen des langsamen Eintretens der Reaktion kaum zur quantitativen und zeitlichen Verfolgung ihres Ablaufes. Da ist es von großer Bedeutung, daß neuerdings andere, rein physikalische Anzeichen für spezifische Immunitätsreaktionen in Betracht gezogen wurden. In erster Linie ist hier die *Meiostagminreaktion* von Ascoli zu nennen. Wenn verdünntes Typhusantiserum und

verdünnter Extrakt aus Typhusbakterien zusammengefügt werden, so nimmt die Oberflächenspannung der Mischung nach einiger Zeit ab, was in Kontrollen, in denen Normalserum oder Extrakte anderer Bakterien gebraucht werden, nicht eintritt. Diese Erniedrigung der Oberflächenspannung ist mit dem Traubeschen Stalagmometer zu messen: im Falle der spezifischen Reaktion werden die Tropfen kleiner, wonach Ascoli die Reaktion benannt hat (*μείων* = kleiner und *στάγμα* = Tropfen). Es entsteht also durch die Reaktion ein Stoff, der sich in der Grenzschicht Flüssigkeit—Luft anreichert und ihre Spannung vermindert. Den spezifischen Antikörper dieser Reaktion hat Ascoli *Meiostagmin* genannt. Ob er mit irgend einem der übrigen Typhusantikörper identisch sein kann, wissen wir nicht. Eine praktische Bedeutung besitzt diese Reaktion beim Typhus, wo ihre Spezifität erwiesen ist, nicht, weil wir ja hier über bequemere, wenn auch mehr qualitative als messende Reaktionen zur Diagnose verfügen. Dagegen soll sie von klinischer Bedeutung sein z. B. zur Diagnose bösartiger Geschwülste; in diesem Falle aber handelt es sich nicht um eine spezifische Immunreaktion, so daß die Sache ähnlich liegt wie bei der Wassermannschen Probe, daß spezifische und nicht in unserem Sinne spezifische Reaktionen die gleichen Erscheinungen bewirken. W. Weichardt hat nun noch eine Reihe von Proben angegeben, bei denen der Ablauf physikalisch-chemischer Prozesse modifiziert werden soll dadurch, daß gleichzeitig oder vorher in der Flüssigkeit eine Reaktion zwischen einem Antigen und einem spezifischen Antikörper erfolgt. Er bezeichnet die hierauf beruhenden Proben (einschließlich der Meiostagminreaktion) als *Epiphaninreaktionen*[1]). Sie sind aber alle nach seinen Angaben sehr subtil auszuführen und es liegen ebensowenig bestätigende Befunde von unabhängiger Seite, wie eine exakte Erklärung für die Beeinflussung der Indikatorreaktionen durch die Antikörper—Antigenreaktion vor, so daß bisher weder ihre theoretische, noch ihre praktische Bedeutung anerkannt werden kann.

Die Immunitätslehre stellt von Haus aus ein Kapitel der allgemeinen Pathologie dar; die unerwarteten Befunde von Immunitätsreaktionen gegenüber Substanzen, die überhaupt nicht oder doch nur in eigens angestellten Versuchen Krankheitserscheinungen

[1]) Von *ἐπιφαίνομαι*, sich zeigen, erscheinen.

hervorrufen, die uns aber sehr feine Strukturunterschiede chemischer Substanzen erkennen lassen, haben ihr nun einen Platz neben der physiologischen Chemie angewiesen. Während diese ganz langsam von gröberen Methoden der Analyse und Synthese zu immer feineren fortschreitet, scheinen die *biologischen Reaktionen* es zu erlauben, das Gebiet gleichzeitig von der anderen Seite anzugreifen und für die feinsten Unterschiede in der Struktur genuiner Eiweißkörper Merkmale zu gewinnen, die wir trotz aller Fortschritte noch nicht so bald strukturchemisch aufklären zu können, hoffen dürfen. Aber noch eine andere Aufgabe liegt auf der Grenze beider Forschungsgebiete. Wir haben zu wiederholten Malen die Beziehungen und Analogien betont, die die Antikörper und die Fermente verknüpfen: Spezifität der Toxine und Fermente, Ähnlichkeit der Antitoxine und Antifermente, „verdauende" Wirkung der zytotoxischen und proteolytischen Antistoffe, Fermentnatur des Komplements und endlich die Schutzfermente als neue Antikörperklasse. Diese Analogien werden dadurch vermehrt, daß auch die Lehre von den Fermenten in jüngster Zeit eine ganz ähnliche Komplikation erfahren hat, wie die von den Hämolysinen und dem Komplement: Fermentmuttersubstanzen und Kinasen und Kofermente, kurz das Zusammenwirken verschiedener, teils thermolabiler, teils kochbeständiger Substanzen; manche Versuche der Reaktivierung durch Hitze inaktivierter Fermentlösung durch sehr geringe Mengen der unerhitzten Lösung lassen sich ganz entsprechend darstellen, wie die Reaktivierung eines hämolytischen Ambozeptors durch Komplement. Diese Versuche haben Anlaß gegeben, die Anschauungen und Hypothesen, die man auf dem einen Gebiete gewonnen hatte, auf das andere zu übertragen. Da nun aber beide Gebiete unserem eigentlichen Verständnis kaum erschlossen sind, so ist eine wirkliche Erklärung des einen durch das andere von diesem Verfahren kaum zu hoffen. Aus den im Anfang dieses Abschnittes entwickelten Gründen scheint es besser, jedes dieser Gebiete für sich zu bearbeiten und auszubauen und wohl Anregung zu besonderen Versuchsanordnungen, aber nicht fertige Theorien von dem einen auf das andere zu übertragen.

Beide Spezialgebiete sind gleichmäßig angewiesen auf die Fortentwickelung der Kolloidchemie: aber diese in ihrem gegenwärtigen unfertigen Zustande kann ihnen noch keine feste Grundlage gewähren. Eben weil die Gesetze kolloidaler Reaktionen noch

nicht völlig aufgeklärt und exakt darzustellen sind, lassen sich die Erscheinungen der Immunitätsreaktionen leicht auf sie beziehen und als Kolloidvorgänge deuten. Aber soweit das nicht exakt nachprüfbar ist, bedeutet diese Deutung keine wirkliche Erklärung. Auch aus diesem Grunde behalten die Vorstellungen P. Ehrlichs, die an die stereochemischen Reaktionen anknüpfen, vorläufig ganz denselben Wert wie die Beziehung auf Kolloidprozesse. Sein Verdienst aber ist es überdies, mittels der Seitenkettentheorie die Immunitätslehre verknüpft zu haben mit der Physiologie des Stoffwechsels und der Ernährung, und ihr so einen bevorzugten Platz inmitten aller biologischen Forschungsgebiete angewiesen zu haben.

Literaturübersicht.

Die meisten und auch die wichtigsten Originalabhandlungen über Fortschritte der Immunitätslehre sind als Aufsätze in den verschiedensten medizinischen Zeitschriften verstreut. Erst neuerdings erscheinen sie in der Mehrzahl in den neu gegründeten Fachblättern, von denen die deutschen unten genannt sind. Kürzere Literaturzusammenstellungen für die einzelnen Kapitel bieten die folgenden Lehrbücher, die teils das Gesamtgebiet, teils einzelne in ihnen bevorzugte Kapitel ausführlicher behandeln, als hier geschehen konnte: **A. Dieudonné,** *Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie.* 8. Aufl. 1913. **Hans Much,** *Die Immunitätswissenschaft,* 1911. **Paul Th. Müller,** *Infektion und Immunität,* 5. Aufl., 1913. **Jacoby,** *Immunität und Disposition,* 1906. **Paul Römer,** *Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie,* 1904. **Uhlenhuth** und **Weidanz,** *Prakt. Anleitung z. Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens,* 1909. Zu diesen ausführlicheren Lehrbüchern müssen auch gerechnet werden die Bearbeitung der hierher gehörigen Kapitel im Lehrbuch von **Kolle** und **Hetsch,** *Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten,* 3. Aufl., 1911, und die aus **U. Friedemanns** Feder stammende im *Handbuch der Hygiene,* herausgeg. von **Rubner, Gruber** und **Ficker,** 1913.

Ausführliche Darstellungen aller Einzelfragen durch verschiedene Autoren mit vollständigen Literaturangaben finden sich in den beiden großen Sammelwerken: *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung;* herausgeg. durch **R. Kraus** und **C. Levaditi,** 1909—1911, und *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen,* herausgeg. durch **W. Kolle** und **A. v. Wassermann,** 2. Aufl., 1912—1913.

Monographien der Bearbeiter einzelner Kapitel und Sammlungen von Aufsätzen einzelner Autoren und ihrer Schüler gibt es die folgenden: **E. Abderhalden,** *Abwehrfermente des tierischen Organismus.* 2. Aufl. 1913.

v. Behring, *Beitr. zur experimentellen Therapie,* 1899—1904, 1907—1912. **P. Ehrlich,** *Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung,* 1904, und *Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie,* 1909. **E. Metschnikoff,** *Immunität bei Infektionskrankheiten,* 1902. **G. H. F. Nuttall,** *Blood Immunity and Blood Relationship,* 1904. Sir **A. E. Wright,** *Studien über Immunisierung,* 1909. **Svante Arrhenius,** *Immunochemie,* 1907. **v. Pirquet** und **Schick,** *Die Serumkrankheit,* 1905. **C. v. Pirquet,** *Allergie,* 1908.

Wer sich über den neuesten Stand von Einzelfragen orientieren will, der greife zu den folgenden Referierzeitschriften, die einerseits sehr gute Sammelreferate über aktuelle Fragen und andererseits die gesamte Literatur in Auszügen bringen: *Centralbl. f. Bakteriologie usw., I. Abt., Refer.,* seit 1895 (hier insbesondere die Hauptreferate in den *Verhandlungen der Freien Vereinigung für Mikrobiologie,* seit 1908); *Zeitschrift für Immunitätsforschung, Originale* seit 1909, *Referate* seit 1910; *Folia haematologica* (bis 1908), *Folia serologica* (1908—1911) und *Zeitschrift für Chemotherapie u. verwandte Gebiete, II. Teil, Refer.,* seit 1912; endlich die sehr vollständigen und rasch erscheinenden *Jahresberichte über die Ergebnisse der Immunitätsforschung,* herausgeg. von **W. Weichardt,** seit 1905.

Druckfehlerberichtigung.

Auf S. 192, 20. Zeile von oben, lies **hypertonisch** statt hypertoxisch.
Auf S. 252, 8. Zeile von unten, lies **R. Kraus** statt Fr. Kraus.

Autorenregister.

Abderhalden, E. 127—129, 179, 291.
Anderson s. Rosenau u. Anderson.
Arrhenius, Svante 52—54, 263—271, 292.
Arthus, Maurice 132, 137, 139, 142, 270.
Ascoli, Alb. 190, 198, 289.

Bail, Oskar 56, 106, 181—191, 194, 198, 200, 206, 232, 253, 283.
Baumgarten, P. v. 13.
Bechhold, H. 63.
— u. Max Neisser 47.
Behring, Emil v. 19, 22, 27—33, 90, 221, 240—243, 249, 254, 255, 261, 273, 292.
Besredka, A. 144, 145, 221, 224.
Biltz, W. 52, 267.
Bordet, Jul. 65, 74—76, 80, 83, 86, 96—99, 107—111, 261, 263, 269.
— u. Gengou 87.
Briscoe, J. C. 175.
Bruck, C., s. A. Neisser u. Bruck.
Buchner, Hans 10—17, 73, 75, 80, 82, 85, 104, 106, 165, 171, 173.
— Eduard u. Hans 236.
Buxton, B. H. 175.

Calmette, A. 31, 93.
Castellani, A. 42.
Chantemesse 155.
— u. Widal 218.
Chapman, H. G., siehe Welsh u. Chapman.
Cherry s. Martin u. Cherry.
Citron s. A. Wassermann u. Citron.

Danysz 261, 269.
Denys 157, 158, 161, 164, 170.
Dieudonné, A. 217, 291.
Doerr, R. 138, 140, 270.
Dungern, E. v. 57, 66, 68, 72, 95.
Durham s. Gruber u. Durham.

Ehrlich, Paul 22, 25, 29—37, 53—55, 58, 60, 64, 66, 75, 77, 80—90, 98, 100, 101, 104, 106—110, 136, 144, 164, 165, 174, 178, 182, 193—199, 208, 221, 227, 231—234, 241—250, 253, 259—274, 277, 281, 291, 292.
Ehrlich und Morgenroth 79.
Eisenberg, Philipp 185, 197, 208.
— u. Volk 51—55.
Embleton s. Thiele u. Embleton.

Ferrata, Ad. 100.
Fischer, Alfred 13.
Fränkel, C. (Fränken) 27.
Friedberger, E. 97, 137, 146—150, 220.
Friedemann, Ulrich 95, 119, 142, 291.
Friedländer 185.

Gaffky, Georg 217.
Gengou, O. 87, 100, 110.
Grassberger u. Schattenfroh 268, 272.
Gruber, Max 80, 172, 173, 187.
— u. Durham 38, 39.
Guerrini s. Max Neisser u. Guerrini.

Haffkine 217, 220.
Hahn, Martin 8, 15.
Hauser, Georg 68.
Hecker, R. 101.
Hetsch s. Kolle und Hetsch.
Höber, Rudolf 23.

Jacobsthal, Erwin 118.
Jacoby, Martin 291.
— u. Schütze 102.
Jenner, Edward 213, 227.
Jurewitsch s. Tschistowitsch und Jurewitsch.

Kandiba s. Ungermann und Kandiba.
Kitasato 22.
Knorr 29, 60.
Koch, Robert 6, 153, 154, 216, 222—224.
Kolle, W. 218, 232.

Kolle, W. u. Hetsch 291.
— u. v. Wassermann 291.
Kraus, R. 62, 252.
— u. Levaditi 291.
Kruse, Walter 177, 180, 183, 189, 194.
Kyes, Preston 92—96.

Landsteiner, Karl 96.
Leishman, W. B. 158—160.
Levaditi, Constantin, s. Kraus u. Levaditi.
Liefmann, Harry 101, 106.
Lister, Lord 9, 18.
Löhlein, Max 187.

Macfadyen 237.
Madsen, Thorwald 263—269.
Martin u. Cherry 31.
Marx 250.
Mayer, Hans H. 23.
Metschnikoff, Elias 10, 14—17, 75, 156, 157, 162, 166, 170, 173, 174, 292.
Michaelis, Leonor 50, 105.
Moreschi, Carlos 110, 111.
Morgenroth, J. 23, 97—101, 267, 270—273.
Much, Hans 171, 291.
Müller, Paul Th. 53, 60, 61, 197, 208, 291.

Neisser, A., u. Bruck 116.
—, Max, und Guerrini 166.
— u. H. Sachs 110, 111.
— s. auch Bechhold u. M. Neisser.
Nernst, Walther 52, 267.
Neufeld, Fred 111, 158—170, 238.
Nicolle, Maurice 142.
Noguchi, Hideyo 156.
Nuttall, G. H. F. 10, 67, 70, 292.

Otto, R. 142, 144.
Overton 22, 23.

Panum 10.
Pasteur, Louis 4, 9, 18, 26, 27, 213, 214, 227.
Pettersson, Alfred 171, 172.
Pfeiffer, R. 21, 72, 150, 156, 206, 217—220.
Pirquet, C. v. 135, 154—156, 213, 222, 292.
Pirquet, C. v., u. Schick 132—134, 142, 292.

Ransom 90.
Raubitschek, Hugo 192.
Reichenbach, Hans 288.
Richet sen., Charles 131, 132, 137.
Ritz, H. 102.
Römer, Paul 291.
—, Paul H. 250.
Rosenau, M. J., und Anderson 144.
Rosenow, E. C. 184, 185, 204, 205.
Rosenthal, Werner 167.
Roux, Émile 19, 27, 28, 31, 240, 241, 252.

Sachs, Hans 99, 101.
— s. M. Neisser und H. Sachs.
Schattenfroh, Arthur, s. Grassberger und Schattenfroh.
Schaudinn 116.
Scheller, R. 108.
Schick s. v. Pirquet u. Schick.
Schittenhelm siehe Schittenhelm und Weichardt 150.
Schneider, Rudolf 172, 173, 184.
Schütze s. Jacoby und Schütze.
Smith, Theobald 136.
Sobernheim, Georg 216.
Sticker, Georg 217.
Strong, R. P. 218.

Thiele und Embleton 192.
Traube, J. 289.
Tschistowitsch, N. J., u. Jurewitsch 184, 185.

Uhlenhuth, P. 67—69.
— u. Weidanz 291.
Ungermann und Kandiba 238.

Volk s. Eisenberg u. Volk.

Waele, Henri de 145.
Wassermann, Aug. v. 67, 116, 117, 120.
— u. Citron 206, 216.
Wassermann s. a. Kolle u. v. Wassermann.
Weichardt, Walter 126—129, 289, 292.
— s. a. Schittenhelm u. Weichardt.
Weidanz s. Uhlenhuth u. Weidanz.
Weigert, Karl 33.
Weil, E. 173, 182, 185—188.
Welsh, A., und Chapman 64.
Widal 39.
— s. a. Chantemesse u. Widal.
Wolff-Eisner, A. 126, 128, 150, 154.
Wright, Sir Almroth E. 158—165, 169, 170, 218, 220, 225—229, 292.

Sachregister.

Zusammengesetzte Worte und Begriffe sind zuerst unter dem Oberbegriff zu suchen, z. B. Bakterienagglutination unter Agglutination, ausgenommen, wenn dieser Begriff zu allgemein ist, z. B. Rezeptorenschwund unter Rezeptor. Die Seitenzahlen, an denen ein Begriff definiert oder ein Versuch beschrieben ist, sind **fett** gedruckt. Erläuterungen von Begriffen *kursiv*.

Aalserum 24, 76, 208.
Abbau von Antikörpern, Agglutinin 61.
— blutfremder Stoffe 83.
—, Toxin 276.
Abbauprodukte, -stufen von Eiweißkörpern vgl. Eiweißderivate.
—, nicht antigen 140, 279.
Abkühlung s. Erkältung.
Abrin 20, 98, 207, 270.
Abrin-Antiabrinverbindung 271.
Abrus precatorius 258.
Absättigung von Toxin u. Antitoxin 255, 271.
Abschwächung von Infektionserregern 4, 213—216.
Absorption s. auch Adsorption.
— von Agglutinin 42, 51.
—, Teil-A. des Normalagglutinins 44.
— von Komplement 104, 109—122.
— — Opsonin 164.
Abszeß (= *Eiterhöhle im Gewebe*) 176, 209.
Abwehrfermente **127**—129, 179, 278; Spezifität 129.
Abwehrkräfte gegen Infektion 161, 198, 280.
Abwehrmittel der Bakterien gegen Phagozytose u. ä. 176—185.
Actinomyces (= *Strahlenpilz*) 190.
Addiment **75**.
Adsorption von Agglutinin 52.
— — Alexin s. von Komplement.
— — Ambozeptor 80.
— an Bakterien (Opsonierung) 167.
— von Farbstoffen 110.
— — Komplement 80, 86, 87, 104, 109, 110, 120, 168.
— — Kobragift und Lecithin 96.
— — Opsonin 167—168.
Adsorptionsverbindung 96.
Äther, hämolyt. Wirkung 89.
Affen, Immunisierung gegen Beulenpest 218.
—, Präzipitinreaktion 70.
Affinität, chemische vgl. Avidität.
—, Änderung durch Strukturveränderung 84.
— der Ambozeptoren und Komplemente 85.
— — Antigene 81.
— bakteriotroper Stoffe 164, 165.
— der Toxine zu Zellbestandteilen 32, 34.
— — Toxinverbindungen 33, 246.
Agar-Agar, Anaphylatoxinbildung 147, 150.
Agaricin 91.

Agglutinabele Substanz 261.
Agglutinabilität von Bakterien 41 ff., 48—50.
Agglutination vgl. Verklumpung.
— von Blutkörperchen s. Hämagglutination.
— — Bakterien 37, 38 ff.
— — —, Eignung der Arten 168.
— — —, Schädigung 49.
—, Diagnostische Bedeutung 39, 114, 156.
—, Exakte Beobachtung 288.
—, Gruppen- 41.
—, Maßstäbe 40.
—, Phagozytosestörung 169.
—, Spezifität 39, 40 ff.
—, nicht spezif. 46.
—, Spontan- 48.
—, Wesen 45, 111.
Agglutinin 37, 38 ff., 278, 282.
—, Abbau 61.
—, Absorption 42.
—, Antikörper 61.
—, Ausscheidung 60.
—, Avidität 53.
—, Beziehung zu anderen Antikörpern 62, 169.
—, Bildung 58—60, 184, 206.
—, Bindung 44, 45, 50—55, 261.
—, Bindungsfähigkeit 53, 99, 197, 208.
—, Einheit 51.
—, Extraktion 45.
—, heterogenes 61.
—, Isolierung, chemische 43.
—, Komplementbindung 87, 110.
—, komplexes 55.
—, Resorption 61.
—, Struktur 42—43, 53—56, 81, 206.
—, Teil- 53.
—, Wirkung 49, 164.
— f. Spirochäten, Trypanosomen 195.
— bei Typhus abd. 168, 203, 219.
Agglutininbakterien 47.
Agglutinogen, agglutinogene Substanz 43, 53—58, 279.
Agglutinoid 55, 82.
Agglutinophore Gruppe 54.
Aggressin 182—187, 190, 279.
—, künstliches 183, 216.
Aggressinimmunität 185—190, 198.
Aggressintheorie 182—185.
Aggressive Wirkung von Leukozidin 184.
Aggressivität 182—193.
— im engeren, weiteren Sinne 187, 189.
—, quantitative Bedingung 199.
—, Veränderlichkeit 191, 198.
—, Wesen 185—189, 190.
— von Diphtheriebaz. 253.
Akme einer Infektionskrankheit 199, 200, 203, 204.
Aktinien, Kongestin 131.
Aktivierung vgl. Reaktivierung.
—, Kobragift 94—95.
Albumin vgl. Serum albumin.
—, Biolog. Probe 65.
Albuminteil des Komplements 101, 103, 109, 165.
Albumose als Antigen 140.
—, Kolloidreaktion 96.
—, Tuberkulinwirkung 153.
Aleuronat 161, 206.
Alexin vgl. Komplement, 10—17, 75, 80, 104, 279.
—, Bezeichnungen 76, 85, 279.
—, Bindungsverhältnis 99.
—, Fermentähnlichkeit 109.
—, Herkunft 15, 171—172.
—, Kolloideigenschaft 86.
—, Opsoninwirkung 165.
—, Struktur, Einheitlichkeit 17, 86, 110, 165.
—, Wirkung, spezif. 49, 73; nicht spezif. 10, 74.
Alexintheorie 10—18, 82, 173, 285.
Alkalien, alkal. Lösung, Hämolyse 89.
—, Protoplasma 36.
—, Suspensionen 46.
Alkalisalze und Agglutination 47.
Alkaloide, Vergleich m. Toxin 19, 245.
Alkohol, Hämolyse 89.

Allergie vgl. Reaktion, allergische, 129—156, **135**, 283.
— und Disposition 211.
— — Gewebsimmunität 207, 209.
— — Tuberkulinüberempfindlichkeit 153, 223.
— von Zellen 211.
Alttuberkulin 153, 223, **224**.
Amanitatoxin 21.
Ambozeptor (spezif.) s. a. Immunkörper, substance sensibilatrice, **81 ff.**
—, Bezeichnungen, verschiedene 80, 81, 279.
—, Avidität, Bindungsfähigkeit zum Antigen 85, 99, 109, 164, 183—184, 197, 262.
—, —, — — Komplement 101, 108, 111.
—, Bildung, Produktion 83.
—, —, gebundene, sessile A. 84, 108.
—, —, freie, überschüssige A. 84, 100, 107, 234.
—, Abarten nach Wirkung:
bakteriolyt. 81 ff., 167.
bakterizide 207, 219, 233.
auf Endolysin 171, 172.
hämolyt. 81 ff., 290.
opsonische 165, 166.
—, Schutz- und Heilwirkung 233.
—, Analogie mit Kobragift 85.
—, — — Proferment 290.
—, Immunambozeptor, Normalambozeptor 103, 281.
Ambozeptorseitenketten 84.
Ammoniak, hämolyt. Wirkung 264.
Analysis, höhere, und Immunitätsforschung 287.
Anaphylakt. Reaktion vgl. Schock.
— —, allgemeine 135 ff., 141, 142.
— —, lokale 135, 142.
— — u. Krankheitsentstehung 202.
Anaphylakt. Reaktionskörper 282.
— Schädlichkeit (= *Ursache des Schocks*), Empfindlichkeit dafür 152.
— Vergiftung und Fieber 203.
Anaphylakt. Versuch, Anwendung 139—142.
— —, Empfindlichkeit 139, 140.
— —, Spezifität 141—142.
— —, Technik 136—139, 142—145.
— Zustand vgl. Schock, **131.**
Anaphylaktogen (= *Antigen f. Anaphylaxie*) 141, 146, 279.
Anaphylatoxin 21, **146**, 279.
—, Bedeutung 150.
—, Entstehung 146—149.
—, Giftwirkung 149.
Anaphylaxie vgl. Überempfindlichkeit, 129—152, **131.**
—, allgemeine 132.
—, lokale 132, 151, 154.
—, passive 142—145, 148.
— und Allergie 135.
— — Asthma 152.
—, Eintritt 139.
—, Giftbildung 147.
— der Haut 151.
— und Heilserumbehandlung 254.
— — Idiosynkrasie 150—152, 254.
—, Komplementabnahme 148.
— und Pathogenese 149—152.
—, Spezifität 132.
—, Wesen 145, 148.
— beim Meerschwein 136—139.
— gegen Bakterienprotein 170.
— — Eiweißderivate 151.
— — Tuberkelbazillen, Tuberkulin 153, 155, 223.
Anorganische Substanz, Anaphylatoxinbildung 147.
— —, Opsonierung 167.
Anpassung von Bakterien an intrazell. Vegetation 176, 188.
— — Mikroparasiten an reaktionslosen Parasitismus 179, 210.
— — — überhaupt 191, 194, 198, 200.
Ansteckungsherde infolge Schutzimpfung 215.
Antiabrinserum, Anwendung 258.
Antiaggressin 278.
Antiaggressive Komponente 238.
Antiambozeptor 278.

Antianaphylaktischer Zustand **144.**
— — als Giftwirkung 146.
— — beim Menschen 152.
— —, Spezifität 144—145.
— — bei Tuberkulinbehandlung 225.
Antianaphylaxie **144**—145, 211.
—, nicht spezifische 145.
— und Tuberkulin 155.
—, Ursache (Komplementmangel?) 148.
—, Wesen 149.
Antiblastische Immunität **190.**
Antiendotoxin **237**, 278.
Antiendotoxische Komponente 238.
Antiferment **278**, 278, 290.
— des normalen Blutserums **274.**
Antiformin (*chemisch. Präparat, kein Antikörper*), Antigenbereit. 142.
Antigen **86.**
—, Arten 37, 43, 82, 273.
—, Ferment 273.
—, geformtes 147, 152, 154.
—, kristalloides 128.
—, Molekulargröße 267.
—, Partialantigen 88, 152.
—, Abgesättigtes, Wirkung 221.
—, Aggressive Wirkung 183—184.
— u. Ambozeptor 108.
— bei Anaphylaxie 134, 138—139, 142—144, 152.
— bei Anaphylatoxinbildung 147.
—, Antikörperverbrauch 203.
— u. bakteriope Stoffe 165.
—, Komplementbindung und Nachweis dadurch 115, 122.
—, Resorption 203, 207, 228.
—, —, ungenügende 227.
—, Übertritt in den Fötus 230—231.
— der Wassermannprobe 117.
Antigen-Antikörperreaktion, Folgen 110—111, 184.
—, Nachweis 122.
—, Anaphylaxie 142.
—, Wassermannsche Reaktion 118, 120.
Antiinfektiöses Heil- (und Schutz-) Serum 232, 238, 250 Anm.
Antikörper, Allgemeines über spezif. 13, **86**, 267.
—, „unspezifische" 206.
—, Arten, Einteilung, Ordnungen, Zahl usw. 35, 37, 81—82, 282.
—, Bildung, Entstehung 20, 58—60, 64, 71—72, 81, 83, 125, 200—209, 217, 282.
—, —, lokale 206—207, 282.
—, Ausscheidung 60.
—, Bindungsvermögen für 208.
—, Gehalt 160, 203, 207, 209, 226, 230.
—, heterogene, homologe s. d.
—, Identität 168, 169.
—, Nachweis (Komplementbindung) 115, 122.
— bei Neugeborenen 231.
—, polyvalente 88.
—, Wirksamkeit (Bedingungen) 199, 210, 217, 228.
—, — (Bedeutung) 197, 204—206.
—, —, Anaphylaxie usw. 134, 147.
—, —, fermentähnliche 290.
—, — als Nährstoff 193—194, 198.
—, Unterarten von A.:
anaphylakt. 134—135, 142—145.
antibakterielle 211, 232.
antitoxische 182, vgl. Antitoxin; gegen Tuberkulin 155.
bakteriotrope s. Bakteriotropin.
bakterizide 182, s. bakterizide Stoffe.
Bordetsche **111.**
infektionsfördernd 193, 202.
gegen Kristalloid 128.
gegen lipoide Zerfallsprod. 120.
lytische 276, vgl. Bakteriolysin, Hämolysin.
opsonische s. Opsonin —, phagozytosefördernde s. Bakteriotropin und Opsonin.
geg. Spiroch., Trypanos. 195, 197.
bei Syphilis s. folg.
der Wassermannprobe 117, 120—121.
gegen Zellen, arteigene 124, fremde 123.

Antikomplement 278.
Antileukotoxin 281, 282.
Antimensch-Kaninchenserum 113.
Antimonverbindungen, spezif. Heilmittel 197.
Antiphagin 185, 279.
Antiricin 30, 258.
Antirobin 258.
Antischaf-Ziegenserum 112.
Antisepsis 258.
Antiserum vgl. Agglutinin, antiinfekt. Serum, Antitoxin, Heilserum, Präzipitin, Meningitis, Streptokokken u. ä.
—, Giftwirkung 125.
Antistaphylolysin 92.
Antitoxin vgl. Heilserum, antitox.
—, Eigenschaften 20, 28 ff., 97, 240 ff.
—, Bildung 33, 34, 60, 83, 203, 207, 271—273, 275.
—, Bindung und Verhältnis zum Toxin 240, 242 ff., 260 ff., 275.
—, Diffusionsfähigkeit 31, 269.
— und Endotoxin 236—237.
—, Komplementbindung 110.
—, Maßverfahren, Mengenbest. 241—244, 250, 261.
—, Schutzwirkung gegen Infektion 34—35, 185, 189.
—, Speicherung 207.
—, Spezifität 28, 263.
—, Struktur 82, 240, 275.
— und Überempfindlichkeit 130.
—, Wirkungsweise 28—31, 90, 236—237, 242 ff., 259—273, 275.
— gegen Kobralezithid 96.
— — Milzbrand 182.
— — Tetanolysin 91, 264—265.
— — Tuberkulin 155.
Antitoxingehalt, Bestimmung im Serum 241—244, 250, 261.
Antitoxin-Toxingemische, Eigenschaften 242, 244, 261, 268—269.
—·—, Immunisierende Wirkung 271—273.
Antitoxin-Toxinreaktion 242 ff., 259—273, 275.
Antitoxin-Toxinverbindung, Eigenschaften 265—272.
Antitoxische Wirksamkeit antiinfektiösen Serums 236.
Antitrypsin 274.
Antituberkulin 116, 155.
Antivenin 30, 98, 259.
Aphagozide Leukozytenwirkung, Aphagozidie 178, 280, 282.
Arachnolysin 92.
Arsenverbindungen, spezif. Heilmittel 197.
Arteigene Substanz, Sensibilisierungsvermögen 141—142.
Artspezifität s. u. Agglutination, Anaphylakt. Vers., Komplementbindung, Präzipitation, Zytotoxin.
Arzneimittel, Idiosynkrasie 150—152.
—, Wirkungsbedingungen 199.
—, bakteriotrope 164.
—, organotrope 164.
—, parasitotrope, spezifische 196.
Asepsis 258.
Assimilation, Seitenkettentheorie u. — 32, 36, 83, 193, 197.
—, Schutzmittel d. Mikroparasiten 188, 198.
Asthma, nervöses und Anaphylaxie 152.
Athrepsie, Athreptische Immunität 191, 194—199, 198, 282.
Augapfel, Infektion durch Saprophyten 189, 192.
Augenkammer, vordere (*mit „Kammerwasser" gefüllter Raum zwischen Hornhaut, Iris u. Linse*), Antikörperbildung 72, 207.
Augen-Schleimhaut s. Bindehaut.
Ausflockung vgl. Agglutination, 46—48.
Auslösende Impfung s. Schock, anaphylaktischer.
Auslösende Ursache einer Infektionskrankheit 201.
Aussalzen u. Antigenwirkung 140.
Ausscheidung, Antikörper 60—61.

Ausscheidung, Bakterien 192.
Auto-Antikörper 57.
—·—, Autohämagglutinin 57.
—·—, Autozytotoxin 123.
Autogene Impfstoffe 228.
Autolyse von Bakterien 58, 236.
—, Infektionsförderung 183.
Avidität 81.
—, Abänderung 197, 208; Minderung 61, 197; Steigerung 198.
—, Differenz 196—197.
— von Körperzellen u. Mikroparasiten 196—197.
— — Bakterien- u. Erythrozytenschatten 107.
— zu Gift 208.
— zu Nährstoff 197, 280, 283.
— von Agglutinin 58, 60, 61.
— — Ambozeptor 84, 108.
— — Tetanotoxin 255.
— — Toxin, Toxon u. ä. 246, 260.
Avirulente Bakterien als Impfstoff 214—218.

Bacillus anthracis s. Milzbrandbazillus.
Bacillus botulinus 177, 178.
— —, Infektiosität 177, 181.
— —, Toxin 98, 177, 181, 258.
Bacillus mycoides, Infektiösmachen 192, 193.
Bakterien, Abwehrmittel gegen Metazoen 182—188.
—, — — Phagozytose 184.
—, Agglutination s. d.
—, Anaphylatoxinbildung 149—150, 170.
—, Angriffsmittel 176, 208.
—, Anpassung 176, 191, 194.
—, Antigen 37, 151.
— und Antikörperbestimmung 168.
—, Auslaugung 167.
—, Bindungsfähigkeit für Antikörper 197, 208.
—, Ernährung im Tier 193.
—, bei gesunden Individuen 179, 210.
—, Giftstoffe 18—22, 170, 205, 236, 240—250, 255—258.
Bakterien, Impfstoffe s. Bakteriotherapie, Sensibilisieren, Schutzimpfung.
—, Infektiosität, Parasitismus, Virulenz 178—194.
—, Kapillarkraft 236.
—, Kapsel s. Schleimhülle.
—, Kultur- 185, 187, 191.
— u. Leukozyten 170—175.
—, Opsonierung 159—169.
—, Stoffwechsel-Veränderungen 198.
—, Tierische 185—191.
—, Variabilität 181, 185—191, 198.
—, Vererbung 191.
—, Vermehrung 176, 191.
—, Verteidigungsmittel s. folg.
—, Widerstandskraft 157, 162—166, 288.
—, Züchtung in Immunserum 49, 208.
Bakterien, Arten und Gruppen:
— des blauen Eiters 258.
— der Choleragruppe 184.
— — hämorrhag. Septichämie 215.
— — Typhusgruppe 184.
Bakterienaufschwemmung u. Bakterienemulsion vgl. Agglutination, Bakteriotherapie, Schutzimpfung, Tuberkulin.
Bakterienextrakt, Immunisierung 220.
—, Infektionsförderung 183.
—, Komplementbindung 114.
—, Meiostagminreaktion 289.
—, Präzipitation 62, 71.
—, Überempfindlichkeitsprobe 155, vgl. Tuberkulin.
Bakterienfeindliche Wirkungen, Summe 178.
Bakterienherde, abgekapselte, und Bakteriotherapie 229.
Bakterienkulturen vgl. Bakterien, Züchtung.
— als Impfstoff 217ff.
Bakterienpräzipitin 62—63.
Bakterienprotein 19, 21, 170, 279.
—, Immunisierung damit 27, 236.

Bakteriensubstanz vgl. Bakterienextrakt.
— Chemotaxis, 184.
—, Impfung 224, 226 ff.
—, Infektionsförderung 183, 189.
—, Krankheitsursache 202, 235.
—, Zellschädigung 205.
Bakterientoxin s. Bakterien, Giftstoffe u. Toxin.
Bakteriolyse 13, 49, 72—76, 86 126.
—, Bedeutung 156, 157, 162, 233.
— und Opsonierung 167.
— — Phagozytose 168, 169.
Bakteriolysin 74—76, 185,
—, Bau 80—81, 99 ff.
—, Bedeutung 190.
—, Bindungsvermögen d. Bakterien 208.
—, Entstehung nach Bail 206.
Bakteriolytisches Enzym 172, vgl. Endolysin.
Bakteriotherapie 252—229.
Bakteriotrope Substanz 164.
— Komponente 238.
Bakteriotropin (bakteriotroper Immunkörper) 156—164, 165, 185, 278, 281, 282.
—, normales 166.
—, Bedeutung 190, 205.
—, Beziehung zu anderen Immunkörpern 166—169.
—, Bildung, Menge 168—169.
—, Wirkungsweise 166—167.
—, Hemmung d. Wirkung 184, 187.
Bakterizide Komponente 238.
— Leukozytenstoffe 171—173.
Bakterizider Reagenzglasversuch 11, 74, 77, 161, 168.
Bakterizide Wirkung, Blutplasma und Serum 10, 14, 156, 171, 182, 187.
— —, spezif. Serum 218, 233—236.
— —, Exsudat 207.
— —, Leukozyten 171—173.
— —, Messung 287.
— — und Phagozytose 188.
Bakterizidin, spezif. 190, 207, 219.
Baryumsalz, Laktopräzipitation 66.
Bauchhöhle vgl. Seröse Häute.
—, Vorgänge bei Infektion s. Pfeifferscher Versuch.
—, Antikörperproduktion 206.
—, Milzbrandinfektion 186.
Bazillendauerausscheider 209.
Bazillenemulsion, Tuberkulin „B. e." 153, 224.
Bazillenträger 209, 254.
Beize, Beizwirkung, Analogie mit Immunkörpern 80.
Besalzen 101.
Bienengift 95.
Bildungsstätten der Antikörper vgl. die einzelnen Antikörper unter „Bildung", 72, 206.
Bindegewebe, Antikörperbildung 72, 207.
—, Phagozytose 175.
Bindehaut (*Schleimhaut, die die Augenhöhle auskleidet*), Antikörperproduktion 207.
—, Tuberkulinprobe 154.
—, Typhusprobe 155.
—, Überempfindlichkeit 151.
Bindung, spezifische, s. Agglutinin, Antitoxin, Seitenkettentheorie.
Bindungseinheit 249, 261.
Bindungsfähigkeit, Agglutinin 53.
—, Antitoxin 82.
—, Bakteriotropin, Opsonin 164, 166.
Bindungskurve von Säuren und Alkalien, Toxin und Antitoxin 266.
Bindungsvermögen von Bakterien für Antikörper, Beeinflussung durch die Züchtung 208.
Biologische Reaktion vgl. Anaphylaxie, Agglutination, Präzipitation usw.
— —, Bedeutung, chemische 290.
— —, —, deszendenztheoretische 67—71.
— —, —, gerichtliche 67—70.
Blauer Eiter, Bakterium u. Toxin 258.
Blenorrhoe = *Eiterausscheidung auf Schleimhäuten* 176.

Blut, Gefrieren 12.
—, Toxische Wirkung 123.
—, Bakterien im Blut 209; s. a. Blutkreislauf.
Bluteigene Stoffe 128.
Blutfremde Stoffe, Defin. 127.
Blutkörperchen, farblose, weiße s. Leukozyten, Phagozyten; rote s. Erythrozyten.
Blutkörperchenschatten, -stromata s. Erythrozyten.
Blutkreislauf, Verschleppung von Infektionserregern 180.
Blutnachweis durch biologische Reaktionen s. Blutunterscheidung.
Blutplättchen 173, 187, 279, 282.
Blutplasma, bakterizide Wirkung 15.
—, Fermentgehalt 127.
—, körperfremde Stoffe 204.
Blutserum, insbes. normales (vgl. Normalserum, Komplement); spezifisches s. u. Serum.
—, agglutinierend 40, 44, 48, 126.
—, Antifermentgehalt 274.
—, Antigen 37, 65, 141.
—, bakterizid 10, 14, 17, 82, 156.
—, fäulniswidrig 10.
—, giftig 126.
—, hämolytisch 12, 82—83, 126; Kobra-, Kolloidhämolyse fördernd 93, 96; gegen anorgan. Hämolytica schützend 97.
—, Leukingehalt 172.
—, Nährboden 12, 190.
—, Phagozytose fördernd 158, 166, 205.
—, Schutzwirkung 156, 200, 228.
—, Trockenes 105.
Blutsverwandtschaft v. Arten, Nachweis durch Präzipitation 67, 70.
— von Individuen 57.
Bluttransfusion 125, 133.
Blutunterscheidung durch Präzipitation 67.
Bordetsche Antikörper 111, 115, 278.
Bordets Versuch (Fraktionierter Zusatz) 99.
Bordet-Gengosche Phänomen 110.
Borsäure 264.
Botulinustoxin 98, 177, 258.
Botulismus s. Wurstvergiftung und Bacillus botul.
Bronchiolen 201.
Brownsche Molekularbewegung u. Agglutination 38.

Calciumsalz, Laktopräzipitation 66.
Carcinom (*Bösartige Geschwulst von epithelialem Charakter*) 198.
Castellanischer Versuch 42, 50, 67, 88.
Cephalopoden, Linse 65.
Chemische Bindung s. a. Affinität u. Avidität.
— — von Toxin und Antitoxin 259.
Chemorezeptoren 36.
— bei Trypanosomen 197.
Chemotaxis, Chemotropismus der Leukozyten 14, 167, 184, 280.
Chinin 166.
Chlamydozoën 212, 213.
Choleraantiserum, -heilserum 72, 232, 235, 237, 239.
Choleravibrionen, vgl. Vibrionen.
—, Differentialdiagnose 91.
—, Giftstoffe 237.
—, Komplementbindung mit Stuhlgang 115.
—, Wirkung auf Leukozyten 184.
—, Nachweis, Pfeiffersche Vers. 72—73, 126.
—, Schutzimpfung 220.
Cholesterin 89, 90, 94.
Crepitin 131.
Cutis, Phagozytose 175.

Danysz-Phänomen 261—263, 269.
Darmfermente, Analogie zu Komplement 109.
Darmkanal vgl. Verdauungskanal.
—, Bakterienvermehrung 192, 209.
Desensibilisierung (Besredka = *Antianaphylaxie*) 144, 145, 149.

Desinfektionsmittel, Impfstoffe 217, 249.
Desinfektionsversuch, Gesetzmäßigkeit 288.
Deszendenztheorie s. Biolog. Reaktionen und Blutsverwandtschaft.
Diagnostik, klinische, Infektionskrankheiten 115, 160.
—, —, Kutanimpfung 156.
—, —, Lues 121.
—, —, Psychiatrie 97.
—, —, Rotz 155.
—, —, Tuberkulose 154—155.
—, —, Typhus 155, 156.
—, —, Wurmkrankheiten 116.
Diagnostische Bedeutung u. Verwertung von Immunitätsreaktionen: — —, Agglutination 39, 78, 156. — —, allergische Reaktion 153—156. — —, Bindehautproben 155—156. — —, Infektionskrankheiten 153, 155. — —, Tuberkulin 154—155.
Epiphaninreaktion 289.
Fadenreaktion 49.
Komplementabsorption 109—115. —, Antigen u. Antikörper 122. —, Bakteriendifferenzierung 115. —, Eiweißnachweis 110. —, Infektionskrankheiten 115. —, Wassermannprobe 119—122.
Kobrahämolyse 97.
Meiostagminreaktion 288—289.
opson. Index 161.
Pfeiffersche Versuch 78.
phagozytärer Index 161.
Präzipitation 67—71.
Säureagglutination 56.
Dialysable Substanz (Abderhaldens Methode) 127.
Dialyse, Kobrahämolysin 98.
—, Serum 100 ff.
Diapedese 9, 14.
Diazotieren von Eiweiß und antigene Wirkung 140.
Dickdarm und Ruhrbazillen 180.
Differentialdiagnose von Bakterienkulturen s. Agglutination, Komplementbindung, Präzipitation.
Differenz von Aviditäten, Bedeutung 196—197.
Diffusion, Diosmose, Bakterienmembran 188.
—, Erythrozyten 107.
—, Toxin und Antitoxin 269.
Diphtherie, Antitoxinbildung 203, 204.
—, Disposition 230, 253.
—, Heilserumbehandlung s. Diphtherieheilserum.
—, Inkubationszeit 200.
Diphtheriebazillen, Aggressivität, Infektiosität 178, 180, 189, 253.
—, Diphtherieepidemien, Schutzimpfung 253.
Diphtheriegift s. Diphtherietoxin.
Diphtherieheilserum, Anwendung u. Heilerfolge 28, 251—253.
—, Prüfung u. Vertrieb 249.
—, Schutzimpfungen 253—255.
—, Serumkrankheit, Überempfindlichkeit 132, 152.
—, Wertbestimmung 240—245, 248—249.
Diphtherietoxin, Anaphylaxie 136, 138.
—, Bestimmung 241—244.
—, Immunisierung 27, 221, 272.
—, Kachexie 245.
—, Krankheitserregung 178.
—, Trennung von Antitoxin 98, 270.
—, Überempfindlichkeit 130.
—, Verschiedenheit der Proben 245.
—, Wirksamwerden 202.
Disposition 3, 7.
—, erhöhte 206, 209—212, 220, 230, 253
— von Organen 180, 201.
Dissoziation, Antitoxin-Toxin 265—271.
D. l. m. = Dosis letalis minima 241.
Dysenterie, Dysenteriebazillen s. Ruhr, Ruhrbazillen.

Echinokokkus, Diagnose 116, 121.
Edestin 138.
Eieralbumin, Antigen 65, 138.
—, Idiosynkrasie 150.
Eigenbeweglichkeit und Agglutination 38.
Eingeweidewürmer, Diagnose 116.
Eisenhydroxyd 96.
Eiter 9, 176; Blauer Eiter s. d.
Eitererreger (Bakterien) 156.
Eiterkörperchen = Leukozyten, s. d.
Eiterkokken 91, 211.
Eiweißarten, spezif. Reaktionen, Anaphylaxie 141.
—, — —, Komplementbindung 110.
—, — —, Präzipitation 63, 65.
Eiweißbausteine, s. folg.
Eiweißderivate, vgl. Abbauprodukte.
—, Antigeneigenschaft 146—147.
—, Giftwirkung 145—146, 151.
Eiweißfraktionen, biol. Reaktion 141.
Eiweißkörper, genuine, Struktur 290.
—, Anaphylaktogen 137—141.
—, Schutzfermentantigen 127.
Eiweißspaltendes Ferment, Schutzferment 128.
Eiweißspaltprodukte, vgl. Abbauprodukte, Eiweißderivate.
Eiweißstoffe, Überempfindlichkeit 132.
—, alterierte und denaturierte 140—141.
—, genuine, Giftquelle 126.
Eiweißzerfallstoxikose 148, 150.
Eklampsie von Schwangeren 126.
Elektrische Ladung, Ausflockung u. Agglutination 46.
Elektrischer Stromkreis, Bakterien 47.
Empfindlichkeit von Lebewesen, Steigerung 123, 126.
—, Variation bei Anaphylaxie 152.
— biologischer Proben, anaphylakt. Vers. 139.
—, Komplementablenkung 114.
Empfindlichkeit, Präzipitinprobe 64, 65.
Endocarditis, gonorrhoische, Behandlung 228.
Endolysin 171, 172, 279, 280.
Endothelzellen, Antikörperbildung 207.
—, Phagozytose 174—175.
Endotoxin 21, 185, 236, 279.
— und Antitoxin 237.
—, Krankheitsentstehung 202, 203.
—, Phagozytose 170.
—, Überempfindlichkeit 126, 150.
— von Ruhrbakterien 257.
Endozytotoxin 126.
Endstück vgl. Komplement, Albuminteil 101 ff., 165.
Entgiftung durch intrazelluläre Verdauung 170.
Entwickelung parasit. Protozoen 194.
Entzündung 9, 202, 280.
— nach Impfung 219.
—, Phagozytose 175.
—, Phaseneinfluß 226.
Entzündungsödem, Leukingehalt 172.
Entzündungsprodukte 9.
Entzündungsreize 10.
Entzündungswidrige Wirkung von Leukozyten 10.
Enzym vgl. Ferment.
—, Bakterien-E., Gewinnung 236.
—, der Phagozyten 170—173.
— des Protoplasma 83.
—, Vergleich mit Toxin 274.
Epiphaninreaktion 289, 278.
Epitoxoid 260.
Ergophore Gruppe 84, 101, 104.
— — von Ferment 273.
Erkältung, Infektionsförderung 201.
Ernährung, Bakterien im Tierkörper 193.
Ernährungsstörung, Abwehrmittel 281.
—, Infektionsförderung 201.
Erreger von Infektionskrankheiten vgl. Mikroparasiten, Bakterien, Chlamydozoen.

Erreger der akuten Exantheme, bes. der Pocken 212—214.
Erysipel (*Entzündung der Lederhaut und ihrer Lymphbahnen*), Entstehung 201.
—, Infektion mit 211.
Erythrozyten, Agglutination siehe Hämagglutination.
—, Ambozeptorenbindung 99, 108.
—, Giftiges Serum s. Normalserum.
—, Lackfarbenwerden s. Hämolyse.
—, Malaria 204.
—, Membran und Komplement 107.
—, Phagozytose 174.
—, Schlangengiftwirkung 92—93.
Erythrozytenschatten, -stroma 76, 89, 99, 107.
Esel- und Pferdeblut 69.
Euglobulin s. Globulin.
Euphorbiaceen, Toxalbumin 131.
Exantheme, akute 135, 212.
Exsudat 9.
—, Aggressivität 182, 183.
—, Antikörpergehalt 207.
—, Infektionsförderung 182, 183.
— bei Lungenentzündung 205.
— u. Milzbrandbazillen 186.
Extraktion von Agglutinin 45.
— aus Leukozyten 171, 172.
Extrakt s. a. Bakterienextrakt.
—, Antigen 139.
— aus Eingeweidewürmern, Antigen 116.

Fadenpilze, infektiöse 194.
Fadenreaktion 49.
Fäces, Bakterienausscheidung 192.
—, Komplementbindung 115.
Färbeverfahren u. Bakteriolyse u. ä. 80.
Faktoren, antiinfektiöse 238.
— der Immunität 280—281.
— der Resistenz 8 ff.
Farbstoffe, Abbluten 265.
—, synthetische, spezif. Heilmittel 197.
Ferment s. a. Enzym.
—, Abwehr- s. Schutz-.
Ferment, Antigen 140, 273.
— u. Antitoxin 30.
—, Bakterien- 198.
—, eiweißspaltende (tryptische, peptolytische, proteolytische) 105, 128, 274.
—, Gewinnung 236.
—, nach Impfung 127.
—, Komplementzerstörung 105.
—, Leukozyten- s. d.
—, Schutz- s. d.
— u. Toxin 273, 290.
Fermentmuttersubstanz 290.
Fermentnatur, -wirkung des Komplements 106—109.
Festigkeit, Festwerden vgl. Immunität, Resistenz.
— von Mikroorganismen 188, 209.
Fett, Fettsäuren, Abwehrferment 127—128.
—, Antigen 140.
—, Kobrahämolyse 96.
Fibrinferment 15.
Fibringerinnsel bei Pneumonie 205.
Fieber im anaphylakt. Anfall 133, 137, 203.
— durch Anaphylatoxin 149.
—, Bedeutung, Deutung 203.
— bei Infektionskrankheiten 194, 199, 204.
— und Phagozytose 206.
—, Tuberkulinwirkung 150.
Filtration von Exsudat 182.
— — Präzipitat 63.
Flagellaten, Parasiten 194—195.
Fleischvergiftung, Bakterien 41.
Flimmerepithel, Antikörperwirkung 123.
Fötus, Infektion, Immunisierung 231.
Framboesia tropica 118—119.
Friedländersche Bazillen s. Kapselbakterien.
Frosch und Milzbrand 6, 7.
— und Tetanotoxin 23, 25.
Froschblutkörperchen u. Schlangengift 92.
Fütterung, Immunisierung durch 232.

Fütterung, Infektion durch 232.
Furunkulose 201.
—, Bakteriotherapie 226, 229.
—, Infektion 211.

Galle bei Rinderpest 216.
Gallenwege, Bakterienstandort 209.
Gefäßendothelien, Phagozytose 174.
Geflügelcholera, Immunisierung 183, 214, 215.
Gefrieren von Bakterien 236—237.
Gegengift 20.
— vgl. Antitoxin, Antiendotoxin.
Gehirn bei Tollwut 214.
Geißeln von Bakterien (*Bewegungsorgane*), Verlust im Tierkörper 193.
Gelatine, Infektionsförderung 192.
Gelbildung und Präzipitation 62.
Gelenkaffektion, Gelenkrheumatismus, Infektion 211.
—, Behandlung von gonorrh. 228.
Genickstarre s. Meningitis.
Gerichtliche Medizin und biologische Reaktionen, s. d.
Gerinnungsfähigkeit des Blutes, Verlust nach Immunisierung 125.
— — — im anaphylakt. Schock 148.
Geschwülste, bösartige, Geschwulstforschung, experimentelle, 198.
—, Diagnose 289.
— und Seitenkettentheorie 197—198.
Gesichtsrose s. Erysipel.
Gewebsimmunität s. Immunität.
Gewebsparasiten 190, 194.
Gewebsparasitismus, Trypanosomen und Spirochäten 195.
—, zeitweiser 210.
Gewebsspezifität s. Organspezifität.
Gewebszellen, Avidität 178.
—, Allergie 280.
—, Phagozytose 175.
Gift, Bakterien u. a. 18 ff., 170, 188, 236.
—, Gewöhnung 2, 208.
—, Resorption 180, 204.
—, Toxine 240 ff.
Gift, Überempfindlichkeit 27, 131, 272.
Giftablenkung 25.
Giftdosis, „einfache", als Maß 242.
Giftfestigkeit vgl. Immunität, antitoxische.
— von Trypanosomen 196—197.
Giftgehalt und Virulenz 177.
Giftkomponenten in Toxinlösung 262.
Giftmenge, kleinste wirksame, als Maßstab für das Gift 240.
— vgl. Giftdosis.
Giftspektrum eines Toxinpräparates 248, 260.
Giftverteilung im Organismus 22.
Giftwirkung von Substanzen großer Oberfläche 147.
—, Summation von Toxinwirkung 27, 202, 272.
Glaskörper des Augapfels, Disposition zur Infektion 192.
Gleichgewicht zwischen Immunität und Infektiosität 210—211.
Globulin des Serums, Antikörperträger 43, 44, 63.
— — —, Biolog. Reaktion 65.
— — —, Rolle bei Wassermannprobe 119.
Globulinniederschlag 100, 103.
Globulinteil des Komplements 101, 103, 109, 165.
Glukosid 89.
Glycerinextrakt aus Tuberkelbazillen 223.
Gonokokken (= *Micrococcus gonorrhoeae Neisser*), Anpassung an Phagozytose 176, 188.
—, Bakteriotherapie 228.
Gonokokkeninfektion, Spezif. Reaktion 156.
—, Spezif. Behandlung 228.
Gonorrhoische Endocarditis usw., Behandlung 228.
Granulabildung 73.
Grundimmunität 27, 130.
Grundversuch, Aggressintheorie 182.
Gruppenagglutination, 41—43.

Gruppenagglutination, Erklärung 53—54.
Gruppenbildung *innerhalb einer Art durch gemeinsame Isoantikörper* 57.
Gruppenreaktion, Komplementbindung 115.

Haarausfall, Toxinwirkung 244.
Hämagglutination 56—57.
Hämagglutinin **56**.
Hämatopoetische Organe und Antikörperbildung 72, 206.
Hämoglobin, Bindung 76, 89.
—, anaphyl. Reaktion 141.
Hämolyse 12, **76** ff., **88**—90, 100.
—, Exakte Beobachtung 287.
—, Hämagglutinationsstörung 56.
—, Komplementverbrauch 106—107.
—, Temperatureinfluß 78—79.
—, Ursachen 86, 89.
—, Wesen 89, 107.
Hämolysin **76**.
—, Arten 88 ff., 95.
—, bakterielles 90—92, 279.
—, Bau 80—81.
—, diagnost. Bedeutung 91.
— und Hämagglutinin 56.
—, Neubildung 87.
— des Normalserums 12, 76, 82—85.
Hämolytische Ambozeptoren 262, 290.
Hämolytischer Reagenzglasversuch 77—78, 111—114.
Hämolytische Sera s. Hämolysin.
— Stoffe 88—92.
Hämolytisches System **111**—112.
Hämorrhagische Septichämie. *Gruppe von Tierseuchen, die bei verschiedenen Tierarten durch verschiedene, einander nahestehende Bakterienrassen, die „Bakterien der hämorrhag. Sept.", erregt werden, z. B. Geflügelpest, Büffelseuche; auch die asiatische Pest steht in naher Beziehung.* Immunisierung 183, 215.
Halbparasiten **189**, 190, 200.
Haptin **82**, 169.
Haptogen vgl. Antigen, **82**.
Haptogene Struktur 141.
Haptophore Gruppe **34**.
— —, Agglutinin 54.
— —, Agglutinogen 58.
— —, Antigen 86.
— —, Antitoxin 82.
— —, Bakteriennährstoff 193.
— —, Ferment 273.
— —, Immunkörper (Ambozeptor) 81.
— —, Komplement 101.
— —, Toxin 34, 247, 271.
Hase, Spezif. Präzipitin 69.
Hauptwirt, *bei dem Parasitismus mit Generationswechsel der Wirtsorganismus, in dem die geschlechtliche Zeugung statthat,* 196.
Haut s. kutane Reaktion, kutane Impfproben, Immunität, intrakutane Injektion, seröse —.
Hautentzündung, anaphylaktische = Idiosynkrasie 151.
Hautnekrose nach Impfung 222, 244.
Hauttuberkulose und opson. Index 225.
Hautveränderung, Toxinw. 244.
Hautverbrennung und Anaphylaxie 151.
Hefeenzym, Darstellung 236.
Heilfaktoren bei Tuberkulose 226.
Heilmittel, spezifische 232; vgl. Bakteriotherapie und folg.
Heilserum vgl. Schutzserum.
—, Arten 232, 235.
—, antiinfektiöses 229, 232—239.
—, antitoxisches 231, 240—278; Antitoxinbest. 136, 240—250; Anwendung 251—259.
—, artfremdes 234; Folgen 132—135, 254—255.
—, menschliches 255.
—, amtl. Prüfung und Wertbestimmung 248—249.
—, Statistik der Erfolge 251—255.

Heilserum gegen Diphtherie 28, 240—254.
— — Meningokokken 239.
— — Pneumokokken 161, 238.
— — Ruhr 257.
— — Scharlach 239.
— — Schlangengift 259.
— — Schweinerotlauf, Schweinepest 239.
— — Streptokokken 161, 238.
—, Tetanus 255—257.
Heilung 181, 208, 210.
—, Spontan- 195, 223.
Heilversuch, Wertbestimmung von Antitoxin 241.
Hemitoxon 260.
Hemmung von Agglutination, Ausflockung 54—55.
Hemmungszone 46.
Hepatisation der Lunge, *leberähnliche Konsistenz der entzündeten Lunge infolge der Ausfüllung der Lungenbläschen mit geronnenem Exsudat*, 205.
Hepatotoxisches Serum 124.
Heteroagglutination 167.
Heterogene Antikörper 61; s. a. Heilserum, artfremdes, und Homologe Antikörper.
Heubazillen = *Bacillus subtilis*, Infektiosität 189.
Heufieber 151, 152.
Hodensubstanz, Antigen 142.
Homologe Antigene s. Arteigene Substanz.
— Antikörper, Agglutinin 41—42.
— —, Präzipitin 67.
Hormon 128.
Hornsubstanz, Antigen 142.
Huhn, Präzipitinlieferant 69.
— und Tetanotoxin 24.
Hühnercholera s. Geflügelcholera.
Hühnereiweiß, Resorption 128.
—, Idiosynkrasie 151.
Hund, anaphylaktische Empfindlichkeit 137, 152.
—, Kongestin 131—132.
Hundswut, Schutzimpfung 27, 213—214.
—, Straßenwut 213—214.
Hydatidenflüssigkeit, Antigen 116.
Hyperämie, antiinfektiöse Bedeutung 226, 281, 282.
Hyperproduktion, Seitenketten (Rezeptoren), Zellen 33, 34.

Ictus immunisatorius 271.
Identität von Antigen bei Agglutination 43.
— — — — Anaphylaxie 152.
— — — — Hämolyse 88.
— — — — Phagozytose 169.
— — — — Präzipitation 65, 67.
Idiosynkrasie 150—152.
Imidazolyläthylamin, Giftwirkung 146.
Immunambozeptor, *specif. Ambozeptor, der nur nach Immunisierung auftritt* 103, 281.
— s. Ambozeptor (spezif.).
Immunblutkörperchen 208.
Immunisierung, aktive 26—27, 212, 216—217, 225—229, 235, 239, 272, 283.
— durch Fütterung 232.
—, kombinierte 216, 221, 239.
—, künstliche 26.
—, mehrfache 235.
—, natürliche 201.
—, passive 28, 61, 74, 130, 157, 216, 222, 230, 284.
—, wiederholte 254.
— zur Agglutininbildung 57—60.
— des Fötus 230—231.
— zur Heilserumgewinnung 34, 272.
— von Leukozyten 157.
—, Phagozytoseförderung 165.
— bei Schwangerschaft 230—231.
— mit Extrakt 216, 221.
— — Saprophyten 193.
— — toten Erregern 26, 218—221.
— — Toxoid u. ä. 34, 271—273.
— gegen Aalserum 208.

Immunisierung gegen Tuberkulin 155, 224.
Immunisierungseinheit von Antitoxin 237, **243**, 250.
Immunität vgl. Immunisierung, Resistenz **1**, 7.
— und Allergie 135.
—, Abhängigkeit von Quantität 199.
—, absolute 3.
—, aktive 3, 230, 272, 276.
—, allgemeine 213.
—, angeborene 2, 182, 198, 282.
—, Arten 2—3.
—, Bedeutung im Krankheitsverlauf 204 ff.
—, Beziehung zu Disposition und Virulenz 7.
—, Dauer 195, 230, 282.
—, Einflüsse 201.
—, Eintritt im Krankheitsverlauf 181, 204—209.
—, erworbene 2, 8, 26, 210 (vgl. Dauer).
—, Faktoren 276, 280—281.
—, Formen 277 (einzelne Formen s. u.).
—, Grund- 27, 130.
—, Lokale 209, s. Gewebsimmunität unter Formen d. I.
— von Mikroparasiten 177.
—, natürliche 2, 24—26, 182, 198, 282.
— von Neugeborenen 230.
—, relative 25.
—, spezifische 2, 8, 26, 210.
—, Teleolog. Deutung 193.
—, Vererbung 230—231.
—, Vorstufe 132.
—, Formen der:
Aggressin- 185—198, 198.
antibakterielle 225.
antiblastische **190**, 198.
antiinfektiöse 232, 238, 250 Anm.
antitoxische 131, 222, 231.
athreptische 191, 194—199, **198**.
Gewebs- 206, **277**—211, 225; Schleimhaut 211; Haut 225.
humorale 282.
Immunität, Formen der —, opsonische, phagozytäre 14 ff., 162 ff. zelluläre 277.
Immunitätseinheit = Immunisierungseinheit, s. d.
Immunitätsforschung, Immunitätslehre, Beziehung zu anderen Gebieten 37, 287, 289—291.
—, Methodik 283—289.
Immunitätsreaktion des Organismus gegen Infektion (vgl. Immunreaktionen).
—, Unterschiede 190.
—, Teleologische Erklärung 193.
Immunkörper. A. im allgemeinsten Sinn = Antikörper, vgl. d., bes. Unterarten und Immunstoffe **111**, 129; Auslösung von Krankheitserscheinungen 202.
—, B. im engeren Sinn = Ambozeptor, vgl. d. **75**, 279.
—, Bindung 78—79.
—, Eigenschaften 80—81.
— gegen Spirochäten u. ä. 194.
Immunkörperwirkung u. Mikroparasiten 209.
Immunochemie **286**, 288.
Immunopsonin **166**, 282.
Immunreaktion, spezif., vgl. Immunitätsreaktionen.
— als diagnostisches Hilfsmittel s. Diagnostische Bedeutung. Deutung der Meiostagminprobe 289.
—, Wassermannsche Probe 118—121.
Immunserum bei Anaphylatoxinbildung 147.
—, frisches (hämolyt.) 99.
—, inaktiviertes 161.
— als Nährboden 49, 208.
— im Pfeifferschen Versuch 72—74.
—, Reaktivierung 75, 77, 162, 165, 233.
—, Schutzwirkung 229, 239.
—, toxische Wirkung 123—126.

Immunserum, einzelne Arten:
agglutinierend 39, 40, 288.
anaphylaktisch 143.
antibakteriell, nicht bakterizid 157.
bakteriolytisch, bakterizid 13, 75, 85, 233, 235.
hämolytisch 76—99.
phagozytosefördernd 157, 163—165.
gegen Pneumokokken, Streptokokken schützend 157, 161.
zytolytisch 126.
Immunstoffe, Herkunft 206—208, 210.
—, Festwerden von Protozoen gegen 195.
—, Rolle bei Anaphylaxie 150.
—, bakteriolytische u. Antiendotoxin 237.
—, bakteriotrope (Ehrlich) 164.
—, peptolytische 123, 237.
—, phagozytosefördernde 163.
—, zytolytische 128.
Impfdosis, -menge und Infektionsverlauf 181.
— bei Typhusschutzimpfung 218.
Impfpustel der Vaccination 213.
Impfstoffe z. aktiven Immunisierung:
autogene 228.
Erreger, lebende, 212ff., 221, 227.
—, tote 217.
Extrakte u. ä. 216, 220, 236, 237.
Impfung vgl. Heilserum.
— mit Bakterien, toten, zur Behandlung s. Bakteriotherapie; zum Schutz s. u.; Infektionsförderung 191—193.
—, diagnostische, vgl. Reaktion, allergische, und Tuberkulin.
—, — z. Antitoxinbestimmung 241ff., 250.
—, Experimentelle Infektion 4ff., 181.
—, Geschwulstnachimpfung 198.
—, Schutzimpf. 212—222, 229—239, 254, 284.
—, — nach der Infektion 213.
Impfung, Massenimpfung 217.
—, Zuverlässigkeit 217.
— gegen Cholera 220.
— — Diphtherie 254.
— — Milzbrand 214—216.
— — Pest 217.
— — Tetanus 256.
Inaktivieren durch Erhitzen 11, 12, 74, 76, 104ff., 171.
— — Gefrieren 12.
— — Schütteln 102.
— von Endolysin 171.
— — Komplement, Ferment 105, 109.
— u. Opsoninwirkung 163.
Inaktivierungstemperatur 171.
Index s. opsonischer —, phagozytärer — und Phagozyten- —.
Indikatoren, Beeinflussung von Farbindikatoren durch Antigen-Antikörperreaktion 289.
—, lebende, für Immunitätsreaktionen 288.
Infektion, abgeschwächte 3.
—, chronische 210.
—, experimentelle 181.
— des Fötus 230.
—, latente 211.
—, lokal verlaufende 213.
—, natürliche 200.
—, Reaktion am Ort der 280.
—, Schutzmittel gegen 277, 279, 282.
— während der Schwangerschaft 230.
—, symptomlose 210.
—, wiederholte 209.
— von Wunden 9.
— durch Eiterkokken 211.
— bei Erysipel 211.
— — Furunkulose 211.
— — Gelenkrheumatismus 211.
—, gonorrhoische 228.
— bei krupöser Pneumonie 211.
— von Schleimhäuten 228.
— s. a. Mischinfektion.
Infektionserreger vgl. Bakterien, Mikroorganismen, infektiöse, und Parasiten.

Infektionserreger, Abwehrmittel d. Metazoen 170, 174, 190.
—, fremde und im Organismus gewachsene 211.
—, Lokalisation 200.
—, opson. Index 160.
—, Phagozytose 170.
—, Unterschied von Saprophyten 182.
Infektionsfördernde Wirkung, Bakterienextrakt 183.
— —, Exsudat 182, 183.
— —, Gelatine- und Salzlösung 192.
— —, verschiedene 200—201.
Infektionsherd, Abwehrreaktion 280, 281.
Infektionskrankheit vgl. Disposition 1—2.
— als Anaphylaxie 149.
—, Ausbruch 199—201.
—, Beeinflussung allerg. Reaktion 155.
—, Endzustand 208—211, 212.
—, Entstehung 201.
—, Fieberverlauf 149, 194, 199—202.
—, Heilung 176, 208—212.
—, beim Neugeborenen 230.
— durch Protozoen 194—197.
—, Stadien 199.
—, Überempfindlichkeit 127.
—, Veränderung d. Erreger im Verlauf 177, 179, 199—202.
—, Wechselwirkung zwischen Erreger und Organismus 193.
Infektionstüchtigkeit von Bakterienkulturen 4; s. folg.
Infektiosität vgl. Virulenz, 177—178, 193—194.
—, Bedingungen 179, 189.
—, Grade 181, 189.
—, parasit. Protozoen 194.
—, Schleimkapsel 191.
—, künstl. Steigerung 192.
—, Veränderungen 191, 198; in verschiedenen Epidemien 217.
Inkubation einer Infektionskrankheit 199—200.
Inkubationszeit 200—201.
Inkubationszeit der Hundswut 218.
—, Schutzimpfung in 220.
— von Tetanotoxin 256.
Insekten als Hauptwirte (s. d.) und Überträger infektiöser Mikroparasiten 210.
Insuffizienz von Schleimhaut 128, 150.
Intrakutane Injektion 154.
Intrazelluläre Abtötung 171.
— Vegetation, Vermehrung, Anpassung daran 176, 188, 190.
— —, Protozoen 194.
— —, Schutz vor Serumwirkung 195.
— Verdauung 15, 170, 188.
Invertin als Schutzferment 128.
Irreversible Bindung von Toxin-Antitoxin 262—271.
Iso-antikörper 57.
—, Isohämagglutinin 57, 124.
—, Isohämolysin 124.
—, komplementbindende 142.
—, Isopräzipitin 69, 142.
—, Isospermatoxin 123.
—, Isozytotoxin 123, 124.

Jequiritybohne (von Abrus precatorius) enthält Abrin 207, 258.
Jodieren, Antigenwirkung jodierter Eiweißkörper 140.
Jodkalium, phagozytosefördernd 166.
Jodpräparate, Überempfindlichkeit gegen 151.

Kachexie nach Diphtheriegift 245.
— — wiederholten Impfungen 125.
Kältetrennungsversuch (Ehrlich-Morgenroth) 79, 101.
— bei Opsonin 165.
Kaltblütertuberkulose 224.
Kaninchen, Anaphylaxie-Empfindlichkeit 152.
—, anaphylakt. Immunkörperproduktion 143.
—, Antikörperproduktion, örtliche 206.

Kaninchen, Blut, Unterscheidung v. Hasenblut 69.
—, Disposition zur Pneumokokken- und Streptokokken-Inf. 181.
—, Erythrozyten, Verhalten gegen Schlangengift 92.
—, Hämolysinbildung 87.
—, Immunisierung gegen Aalserum 208.
—, —, — versch. Tierseuchen 183.
— und Lyssavirus 213—214.
—, Präzipitinbildung 69, 143.
— und Tetanotoxin 25.
—, Trypanosomen-Immunität 121.
—, Überempfindlichkeit 132, 137, 142.
Kaolin, Anaphylatoxinbildung 147.
—, Hämolyse 97.
Kapillarkraft d. Bakterien 236.
Kapsel von Bakterien: kapsellose und kapseltragende s. Schleimkapsel.
Kapselbakterien = *Friedländersche (Pneumonie-) Bazillen und verwandte Arten*, Kapselbildung 185.
—, Phagozytose 187.
—, Variabilität 191.
Kapselfreie Formen von kapselbild. Bakt. im Tierkörper 186.
Kapselkokken = *Streptococcus lanceolatus (Pneumokokken), Streptococcus mucosus*, Phagozytose 187.
Kaseïn im Milchpräzipitat 66.
—, Idiosynkrasie gegen Kuhmilch- 150.
Kataphorese von Bakterien 48.
Kationenwirkung bei Agglutination 47.
Katze, Erkältung 201.
Katzenleber, Immunisierung mit 124.
Kieselgur, Anaphylatoxinbild. 147.
Kieselsäure, kolloidale 96.
Kieselsäurehämolyse 97.
Kinase (*Fermentartiger Sekretstoff, der aus einer Fermentmuttersubstanz das wirksame Ferment in Freiheit setzt*) 290.
Klinische Immunitätsreaktionen s. Diagnostische Bedeutung.
Knochenmark, Antikörperbildung 207.
Kinderkrankheiten, Disposition 230.
Koagulation der Toxin-Antitoxinverbindung 271.
Kobraantivenin 97.
Kabragift 92, 95, 96, 98, 270; Aktivierung 94.
Kobrahämolysin 97, 98.
Kobralecithid 96—97.
Kobralysin 96.
Kochen, Einfluß auf Antigenwirkung von Eiweiß 140.
—, Einfluß auf Ferment u. ä. 290.
Kochsalzlösung, Autolyse von Bakterien 236.
Kochsalzmittelstück 106.
Koënzym, Analogie zu Ambozeptor 109.
Körnchenbildung bei Bakteriolyse s. Granulabildung.
Körpereigene Substanz, Sensibilisierung damit 141.
Körperfremdes Eiweiß, Gift 150, 153.
Körperfremde Zellen, Giftquelle 126.
— Substanz 179, 202, 203.
Körpertemperatur s. Temperatur.
Körperzellen, Avidität zu Arzneistoffen 196.
—, — — Nährstoffen 197.
Koferment 290.
Kohle, Absorption von Komplement 168.
—, — — Opsonin 164.
—, Phagozytose von 167, 174.
Kohlensäure, Komplementzerlegung 101.
—, Einfluß auf Leukozyten 172.
Kokken und Abwehrkräfte vgl. Gonokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken.
— als Zellparasiten 190.
Kolloidchemie u. Agglutination 46.
— und Immunochemie 287, 290.

Kolloide, Ausflockung von Suspensionen 46.
—, — in verd. Syphilisserum 118.
Kolloidfällung und Komplementbindung 120.
— bei Präzipitation 62.
Kolloideigenschaft der Komplementteile 104.
Kolloidgleichgewicht des Blutes, Störung = Anaphylaxie 148.
Kolloidprozeß, -reaktionen, -verbindung, -vorgänge 290, 291.
—, Analogie mit Agglutininbindung und -hemmung 56.
—, — — Komplementbindung 86.
—, — — Toxin-Antitoxinbindung 261, 267, 271.
Kombination, hämolyt., von Normalserumarten 82.
Komplement 75, 81, 85, 279.
—, Ablenkung 100, 107, 234.
—, Absorption 109 ff., Unterscheid. spezif. Absorption 120—122.
—, Adsorption 109, 120, 168.
— und Ambozeptor, Verteilung auf freie usw. 107—108.
—, Bindung 78, 84, 86, 87, 110, 120; aggressive Wirkung 184.
—, Bindungsversuch 111—114; Anwendung 114—117, 140; Empfindlichkeit 114, 139, 144.
—, Chemische Natur 105.
—, Einheitlichkeit 87, 108, 110 (s. a. Verschiedenheit und Spaltung).
—, Fermentähnl. Wirkung s. Katalyt. Wirkung.
—, Fermentnatur 106—109.
—, Gehalt im Blut, Serum 105, 171, 201.
—, Herkunft 171, 206.
—, Katalytische Wirkung 106—107, 148.
—, Kombination aus versch. Serum 103.
—, Konservierung 105.
—, Labilität 105.
— und Lecithin 95.
Komplement und Leukozytenstoffe 171.
—, Menge vgl. Gehalt; Einfluß auf Hämolyse 99.
—, Schwund 110, 148, vgl. Absorption und Bindung.
—, Spaltung 87, 101, 165.
—, Verbrauch bei Wirkung 78, 106, 148.
—, Verminderung 148, 234.
—, Verschiedenheit, Vielheit 108, 110, 233.
—, Zerlegung s. Spaltung.
—, Einzelwirkungen des, s.:
Anaphylaxie 145—148.
Anaphylatoxinbildung 146—147.
Bakteriolyse 102.
Bakteriozidie 110.
Hämolyse 110.
Oponierung 102, 165.
Komplementbindende Antikörper 142, 155, vgl. Bordets Antikörper.
— Stoffe aus Bakterien 185.
Komplementoid 104.
Komplementserum, therapeut. Zuführung frischen Serums 234.
Komplettieren s. auch Reaktivieren 82.
— von Immunserum zur Therapie 233, 234.
Komponente, dritte des Komplements 102.
Komponenten antiinfektiösen Serums 238.
Kongestin 131.
Konglutinin 56.
Konstitution, chemische, von Antitoxin 240.
Kontrollproben beim Komplementbindungsversuch 112, 113.
Konzentrationsgefälle und Chemotaxis 167.
Krankheitsanfälle, wiederholte 194—195.
Krankheitsbilder s. Krankheitsverlauf.

Krankheitsentstehung, -erregung (vgl. Infektionserreger) 176, 179, 180, 201—202.
Krankheitserscheinungen, aktive 202—203.
— infolge Diphtheriegift 244.
—, komplexe 204.
—, passive 202—203.
Krankheitsherde, Antikörper 226.
—, Metastasen 180, 211.
— u. Tuberkulin 153.
Krankheitsprozeß, -verlauf, Abänderung von Wirtsorganen und Mikroparasiten 184.
—, Immunität 204.
—, Stadien von Infektionskrankheiten 199—202.
Krankheitszustand, Bakterienausscheidung ohne 192.
Kreuzspinne, ihr Gift 21.
Krise einer Infektionskrankheit 194, 199—206.
Kristallinse des Auges, Antigenspezifität 65, 141.
—, Linsendiszission 142.
Kristalloide Substanzen, Antigen? 36; von Schutzfermenten 128.
— —, nicht präzipitabel 62.
Kuhmilch, Anaphylaktogen 132.
—, Idiosynkrasie, Säuglingsschädigung 150, 151.
Kuhpocken 3, 213.
Kupfergehalt im Majablutpräzipitat 66.
Kupffersche Sternzellen, Phagozyten 174.
Kutane Impfmethoden, Kutane Reaktion 154, 156.

Lab, Antigen 273.
Labfällung u. spezif. Präzipitation 66.
Lähmung, Bakterienagglutination 38.
— nach Diphtherigift 245.
Laktoserum 66.
Laus, Überträger infektiöser Spirochäten 194.
Lebende Zellen, Indikator der Immunochemie 288.
Lecithin und Schlangengift 89—98.
— bei Wassermannprobe 118.
Leibessubstanz von Bakterien; Wirkung 183, 202, 235.
— von Tuberkelbazillen 224.
Lepra, -Bazillen 119, 190.
—, -Knotenextrakte 121.
—, Wassermannsche Reaktion 119, 121.
Leukanthrakozidin 173, 184.
Leukin 172, 173, 184, 279, 280.
Leukotaktische Serumstoffe 178.
Leukozidin 184, 185, 279.
—, aggressive Bedeutung 184.
—, Bindungsvermögen der Leukozyten 208.
Leukozyten (polymorphkernige), Alexinbildung 15, 17, 171—173.
—, Alterseinfluß 206.
—, Ansammlung als Abwehr 282.
— und Bakterien, Bakterienschädigung 162, 170—173, 274: versch. Verhalten 163; Schädigung der Bakterien 176, 184, 205; Bakterienwachstum in — 190; tote — und Bakterien 167.
—, Bedeutung 174, 279, 280; von Menge und Ersatz 176, 192, 200, 238.
—, Bindungsvermögen f. Leukozidin 208.
—, Chemotropismus 14, 167.
—, Entzündungswidr. W. 10.
—, Enzyme, Fermentgehalt 171—173, 205, 274.
—, Giftwirkung 184, 205.
—, Immunisierung 157.
—, Lähmung 166.
— bei Lungenentzündung 205—206.
—, Narkose 16, 166, 172.
—, Phagozytose 161, 165, 175, vgl. d.
—, Sekrete 172—173, 186—187.
—, Stimulantien 166.
—, Stimulintheorie 157.
— -Stoffe, wirksame 15, 171—174, 184, 280—281.
— -Wirkung 171—173.

Limes der Toxin- (bzw. Antitoxin-) Wirkung **244**.
Linse, Linsenpräzipitin s. Kristallinse.
Lipase in Kobragift 95.
—, Schutzferment 128.
Lipoide, L. Substanz u. ä., Antigen 116, 120, 140.
— im Erythrozytenstroma 89.
— und Hämolyse 89, 90, 96.
— und Narkose 22.
— bei Wassermannprobe 118—120.
Lipoidcharakter d. Komplements 105.
Lipoidlösliche Stoffe 22, 86, 89, 140.
Lösende Dosis 112.
Lokalaffektion = *beschränkter Krankheitsherd* u. Infektion 180, 181.
Lokale Antikörperbildung s. Antikörper, Bildung, lokale.
Lues s. Syphilis.
Luetin **156**.
Luft, flüssige, zur Impfstoffbereitung 237.
Lungenentzündung, krupöse (*erregt durch Streptoc. lanceolatus [Pneumokokken], seltener durch Friedländers Bact. pneumoniae*), Ausbruch 201.
—, —, Krise 204—206.
—, —, spezif. Behandlung 235, 238.
—, —, Wiederholte Erkr. 211, 212.
Lungenpest, Impfschutz 217.
Lymphe, *Gewebsflüssigkeit, die sich in Lymphgefäßen sammelt und durch diese dem Blutkreislauf zugeführt wird (Lymphstrom)*, Gehalt an Immunstoffen und Komplement 206, 207; an Leukin 172.
Lymphbildung und Antikörpergehalt 207.
Lymphfollikel, Typhusbakt. in 209.
Lymphozyten, *Große Lymphozyten = Makrophagen* 174.
Lymphknoten (= *Lymphdrüsen*), Antikörperbildung 207.
Lymphstrom, Verschleppung von Krankheitserregern 180.
Lyse vgl. Bakteriolyse, Hämolyse, Zerfall 111.
— einer Infektionskrankheit **199**, 200.
Lysin vgl. Bakteriolysin und Hämolysin 37, 81, 85, 278.
Lyssa s. Hundswut.

Maja, spezif. Präzipitation 66.
Makrophagen **14, 174**.
Makrozytase **15**, 279.
Malaria, Fieberanfälle 204.
—, Plasmodien, Gewebsparasiten 211.
—, Rückfälle 210, 211.
—, Wassermannreaktion 119.
Malleïn **155**.
Masern, Immunität 212, 230.
— und Tuberkulinprobe 155.
Maßbestimmung von Toxin 240 ff.
— von Antitoxin 241 ff.
Massenimpfung s. Schutzimpfung.
Massenwirkungsgesetz bei Ambozeptor-Komplementbindung 102.
— — Toxin-Antitoxinbindung 263.
Mastix- und Bakteriensuspension 48.
Maus, Rotz und Feldmaus 180.
—, Trypanosomen-Heilversuche 196.
—, Vererbung von Immunität 231.
Meerschweinchen, Anaphylaxie 136—139, 145, 152; anaph. Immunkörper 143; passive 142—144, 155; Anaphylatoxinversuche 146.
—, Antigenwirkung der Organe 87.
—, Immunisierung gegen Toxin 130, 272.
—, Milzbrandinfektion 186.
—, Pfeiffer scher Versuch 72 ff.
— und Tetanotoxin 25.
— und Tuberkelbazillen 181; Tuberkulin 153, 222.
—, Typhusimpfdosen 218.
Meerschweinleukozyten, Phagozytose 161.
Meerschweinserum, Anaphylatoxinbereitung 146, 147, 149.

Meerschweinserum, Komplementteile 103.
—, Reaktiv. Wirkung 75, 161.
Mehl, Opsoninbindung 164.
Meiostagmin 278, 289.
Meiostagminreaktion 288.
Membran von Bakterien 188.
— — Erythrozyten 107.
Meningitis epidemica (*erregt durch Micrococcus intracellularis Weichs., vulgo Meningokokken*), Serumbehandlung 238.
Meningokokkenserum 239.
Mensch, Anaphylaxie 132, 133; s. a. Idiosynkrasie.
—, Blut, Nachweis der Komplementbindung 112—114; Präzipitation 67—69.
—, Blutsverwandtschaft u. Hämagglutination 57.
—, Deszendenztheorie und Gruppenpräzipitation 70.
—, Heilserumproduktion 255.
—, Immunisierung, aktive, gegen Diphtherietoxin 221.
—, Pferdeserumempf. 132.
—, Schutzimpfung s. Impfung.
—, Schweiß, Komplementbind. 113.
Merogonie (= *ungeschlechtliche Vermehrung durch Zerfallen in eine größere Anzahl Tochterkeime*) der Malariaplasmodien 204.
Metastase 180, 181.
— von Geschwülsten 198.
Metazoen, Präparierung als lebender Nährboden 192.
—, Verteidigung gegen Infektionserreger 170, 174.
Methodik der Immunitätsforschung 283 ff.
Mikroorganismen, infektiöse, Mikroparasiten vgl. Bakterien, Infektionserreger, Parasiten.
—, Assimilationsenergie 197.
—, Avidität zu Arzneistoffen 196; Nährstoffen 197, 198, 280.
—, Festwerden geg. Immunstoffe 195.
Mikroorganismen, Infektiosität 194.
—, Lebensbedingungen 180, 209, 280.
—, Leibessubstanz 202, 203.
—, — als Antigen 213.
—, Stoffwechselprodukte 202.
—, Virulenz 177, 178, 190, 195, 211.
—, Wechselbeziehungen m. Wirt 180, 211.
Mikrophagen 14, 174.
Mikrozytase 15, 279.
Milch, Antikörpergehalt 60, 231, 232.
—, Antikörperresorption 232.
—, Immunitätsübertragung 231, 276.
—, Präzipitin 65.
Miliartuberkulose, *akute Form der Tuberkulose, bei Aussaat von Tuberkelbazillen durch die Blutbahn, mit Bildung zahlreicher hirsekorngroßer Knötchen in verschiedenen Organen*, ähnliche künstliche Erkrankung 193.
Milz, Bakterien in der 186, 209.
—, Bildungsstätte von Antikörpern 206, 207.
Milzbrand, Schutzimpfungen 214—216.
Milzbrandbazillus (*Bac. anthracis Rob. Koch*), Abschwächung 5, 214—216.
—, Ausdauer durch Versteck im Wirt 195.
— und Blutplättchen 173, 187.
—, Gift 178.
—, Impfstoff 214—216.
—, Infektiosität 6, 178, 180, 182, 187.
—, Kapselbildung 185—187, 193.
— und Leukozyten 172, 187.
—, Parasitismus 190.
—, Phagozytose 186.
—, Serumwirkung 187.
—, Sporenbildungsverlust 5.
Milzbrandvaccin 215.
Mischinfektion, Diphtherieheilserumwirkung 251.
Mitagglutinieren s. Gruppenagglutination.
Mitpräzipitieren 67—70.

Mittelstück des Komplements **101** —104, 165.
Molekulargröße, Antigene und Antikörper 267.
Muscheln, Gift, Überempfindlichkeit 131.
Mutation s. Variabilität.
Muttermilch, Antikörperübertragung 232.
Mytilus, Mytilokongestin 131.

Nährböden und Eigenschaften der Bakterien vgl. Züchtung.
—, eiweißfreie, zur Tuberkulinbereitung 224.
—, Gewebe 178, 280.
—, lebende Tiere 192.
Nährstoffe, Nährsubstanzen, Antigen 64.
—, Antikörper 193—194, 198.
—, Ausnutzung durch Bakterien 198.
—, Avidität 197, 198.
—, Kapselbildung 186.
—, Wettbewerb 178, 198, 280.
Nahrungsmangel, infektionsfördernd 201.
Nahrungsmittel, Idiosynkrasie 150.
Narkose der Phagozyten 16.
Narkosetheorie (*Overton und H. H. Mayer*) 22—23.
Nasenschleimhaut, Gesichtsrose 201.
—, Überempfindlichkeit 151.
Nebennieren, Antigen 142.
Nekroparasiten (Bail) **189**.
Nekrose vgl. Anaphylaxie, lokale.
—, Toxinwirkung 189.
—, Diphtherietoxinimpfung 244.
—, Tuberkulinimpfung 222.
Nerven, Resorption von Tetanotoxin 256.
Netz (der Bauchhöhle), Phagozytose 174.
Neugeborene, Immunität 229 ff.
Neurotoxin des Kobragiftes 98, 270.
Nierenkrankheiten, -degeneration, -substanz, -zellen, Sensibilisierung, Bedeutung von Iso- u. Autozytotoxin 124, 142.
Nitrieren von antigenem Eiweiß 140.
Normalserum, agglutin. Wirkung 40, 44, 48, 126.
—, Giftwirkung 126, (123).
—, hämolyt. Wirkung von Aalserum 208; bes. in Kombination 82, 85, 126.
—, opson. Wirkung 159, 160, 163, 165; d. inakt. 166; auf Pneumok. 184.
—, Komplement 102.
—, Komplettierung im Tierversuch 233.
Nucleïnsäure, Phagozytose fördernd 166.
Nucleoproteïd aus Bakterien 279.
—, antiphylakt. Antigen 140.
—, Schutzfermentantigen 127.
Nullwirkung von Toxin-Antitoxingemisch 244.

Oberfläche, „Innere" 179.
Oberflächenspannung
von Antigenlösung 289.
— von Bakterien 45, 167, 236.
Ödem, -flüssigkeit 172.
—, Folgen 202.
—, infolge Diphtherietoxin 244.
Öl, pflanzliches, Anaphylaktogen 140.
Örtliche Antikörperbildung, Immunität usw., vgl. lokale.
Ophtalmoreaktion s. Bindehaut: Proben bei Typhus usw.
Opsonierung, Wesen 166, 167; Verhinderung 185.
Opsonin **162**, 17, 37, 156—169, 185, 278.
—, Bildung, Gehalt 168—169, 201.
—, Einfache opson. Stoffe 165.
—, Fixe Phagozyten 175.
—, u. andere Immunk. 166—169;
—, Immun- **166**.
—, Normal- **165**, 187.
—, Wirkungsweise 166—167.
—, u. Pneumokokken 184. 205.
—, Tuberkulose, Tuberkulin 225.
Opsoninversuch 161.
Opsonischer Index **159**.

Opsonischer Index, Bedeutung (progn. u. ä. therap.) 160, 161, 225, 229.
— —, Bestimmung 159.
— —, Normalserum 160.
— —, Veränderung bei Infektionen 160, 225.
— — bei Pneumonie 205.
— — bei Tuberkulose 225.
Opsonische Wirkung d. Serums **159**.
— —, antiinfektiöses S. 238.
— —, Bedeutung 160—161, 171, 173, 238.
— —, Dialyse 100.
— —, Erklärung 169.
— —, Hemmung 184.
— —, Normalserum 159—160, 282.
— —, Steigerung bei Infektion 160.
— —, bei Typhus abd. 168.
Optische Methode (*Abderhalden*) **127**.
Organeiweiß, Spezifität im anaphyl. Vers. 141.
Organotrope Stoffe **164**.
Organspezifität, anaphylakt. Reaktion 141.
—, Präzipitin 68.
—, Sensibilisierung 141.
—, Zytotoxin 123.
Osmotischer Druck u. Bakterien 13, 280.
— — u. Erythrozyten 89.

Pankreassaft 95.
Pankreastrypsin 274.
Pankreatinverdauung, Giftige Produkte 145.
Parasiten vgl. Bakterien, Infektionserreger, Mikroorg.—Mikroparasiten.
—, Anaphylatoxinquelle 150.
—, Anpassung, spezif. 194.
—, Bakterien 178, Schutzmittel 186—189.
—, Kategorien (Bail) 185—190.
—, Gewebs- 190, 194.
—, Halb- 189, 190, 200.
Parasiten, Nekro- 189.
—, Säfte- 190, 194.
—, Voll- 189, 190, 194.
—, Krankheitserregung 176, 202.
—, Protozoen 194.
—, Wechselwirkung mit Wirt 191—199.
—, Zell- 188.
Parasitenträger vgl. Bazillenträger.
—, Immunität 209.
Parasitismus, Formen u. Grade 179.
— i. Darmkanal 192.
Paratyphusbakterien, Agglutinator. Verhalten 41.
—, Paradoxe Antigenwirkung 87.
—, Pfeiffer scher Versuch 73.
—, Säureagglutination 50.
Parenterale Antigenzuführung 153.
— Giftabspaltung 146.
— Verdauung 128, 145, 148.
Pathogenese, allgemeine, Bedeutung der Anaphylaxie 149 ff.
Pathologie, allgem. u. Immunitätlehre 289.
Pepsinverdauung, giftige Produkte 145.
Peptolytische Immunstoffe 123—129.
— Schutzfermente 128, 129.
Pepton, Antigen für Schutzferment 127, 128.
—, phagozytosefördernd 166.
—, Wittes:
Anaphylatoxin 150.
Antianaphylaxie 146.
Giftwirkung 145.
Tuberkulinwirkung 153.
Peptonlösung u. Bakteriensuspension 48.
Peritoneum (= *Bauchfell, seröse, die Bauchhöhle auskleidende Haut*) vgl. seröse Häute, Pfeiffer scher Versuch 74.
Peritonealhöhle s. Bauchhöhle.
Persensibilisieren **102**.
Pest, asiatische, vgl. folg.
—, Epidemie 217.
—, Heilserumbehandlung 237.

Pest, Impfstoffe 217, 218.
—, Lungen- 217.
—, Schutzimpfung bei 217, 221.
—, Serumwirkung 218.
Pestbazillen, -bakterien (*Bacterium pestis asiat.*) *Erreger der asiat. Pest* (*Mensch u. Nagetiere*).
—, Impfstoff 217—218.
—, Kapselbildung 186, 187.
—, Virulenz 180, 217—218.
Pfeiffer scher Versuch 72—73—77, 126, 233, 235.
Pferd, Blutkörperchen u. Schlangengift 92.
—, Blutunterscheidung 69.
—, Immunisierung mit Toxin 272.
—, Präzipitin- usw. Serumlieferant 234.
Pferdeeiweiß, Überempfindlichkeit dagegen s. Pferdeschnupfen.
Pferdefleisch, Nachweis 70, 140.
Pferdeschnupfen 152, 254.
Pferdeserum, Antikörper u. Pseudoglobulin 44.
—, Anaphylaxie u. Überempfindlichk. gegen 132, 134, 136, 152, 254.
Pflanzengift, hämolytisches 90.
—, Toxin 20, 29, 279.
Phagozytärer Index 160, 161.
Phagozyten 14.
—, Alexinbildung 15.
—, Arten 174, 175.
—, Bakterien, Abwehrmittel gegen 184, 186—188.
—, Bedeutung 16, 157, 280.
—, Einflüsse 201, 209.
—, Enzyme 170—173.
—, Pfeiffer scher Versuch 73.
—, Verdauung von Paras. 15, 17, 170.
—, Verschlepper der Paras. 176.
Phagozytenindex 160.
Phagozytentheorie 14—18, 173, 285.
Phagozytose 14, 156—176, 280, 282.
—, Bedeutung 16, 160, 162, 170—176, 188, 190, 191, 225.
—, Beförderung der 37, 157, 166, 205, 206.
Phagozytose, Grad der 158.
—, Hemmung 184—186.
— u. Milzbrand 186—187.
—, Schicksal d. gefr. Bakt. 175, 188.
— von Spirochäten 194.
— und Tierische Bazillen 186—187.
— von Trypanosomen 195.
—, Untersuchungsmethoden 158—159.
—, Verbreitung d. Infektion 176.
— u. Virulenz 162.
Phagozytoseversuche, Technik u. ä. 165, 168—169.
Phase, negative 59, 160, 225.
—, positive 225.
Phosphorgeh. d. Laktopräzipitats 66.
Physikalisch-chemische Vorgänge, Beurteilung aus biologischen Reaktionen 287.
Physiologie, allgem., u. Immunitätslehre 129, 291.
Pilokarpin u. Antikörperproduktion 60.
Plakanthrakozidin 178, 279.
Plasma s. Blutplasma.
Plasmolyse, *Verminderung des Volums des Zellprotoplasmas, wobei es sich von der starren Zellwand ablöst, besonders an Pflanzenzellen bei Steigerung des osmot. Druckes der Umgebungsflüssigkeit beobachtet*, 13.
Plazenta, Antigenwirkung 126, 129; Durchgängigkeit 231.
Pleurahöhle (*Raum der Brusthöhle, in dem die Lunge beweglich aufgehängt ist, mit d. serösen Brustfell ausgekleidet*), Antikörperbildung 206.
Pneumonie s. Lungenentzündung.
Pneumokokken (*Streptococcus lanceolatus A. Fränkel*) im Exsudat 205.
—, Immunserum 157, 161.
—, Infektiosität, Virulenz 181, 184.
—, Kapselbildung 185.
— u. Opsonin 184.

Pneumokokken, Phagozytose 168, 170.
—, spezif. Schutzstoffe 184.
Pocken 135, 199, 212.
Pockenimmunität 3, 213.
Pollenkörner s. Roggenpollen.
Polysaccharid, Schutzferment 127.
Polyvalenz von Antikörpern 88.
Präanaphylaktischer Zeitraum **139.**
Präparin vgl. Ambozeptor **80.**
Präparieren u. ä. vgl. Sensibilisieren u. ä.
Präparierende Impfung f. Anaphylaxie 138.
— — gegen zwei Antigene 145, 146.
— — d. passiven Anaph. 143; Komplementverarmung 148.
Präzipitable Substanz **63**, 66, 279.
Präzipitat, spezifisches **63**, 279,
—, Anaphylatoxinquelle 146—149.
—, Komplementbindung 110.
—, Zusammensetzung 63, 66.
Präzipitation **62.**
—. u. Agglutination 62.
—, Anwendbarkeit 140.
—, Empfindlichkeit 64, 65.
—, Reversibilität 66.
—, Spezifität 62, 65—69; Artspezifität 141.
Präzipitin **62**, 278, 282.
—, Absorption (Bindung) 63, 99.
— u. Agglutinin 62, 169.
— u. Anaphylaxie 134, 143, 146.
— Artspezifität 67, 69, 124.
— gegen Bakterien 62—63, 71.
—, Bau (Eigenschaften) 63, 164.
—, Bildung 69—72.
— gegen Eiweiß 64.
—, Gewinnung 70.
—, Gruppen- 63, 67—69.
— gegen Infektionserreger 71.
—, Iso- 69.
—, Komplementbindung 87, 110.
—, Organspezifität 68, 124.
—, Temperatureinfluß 62, 66.
—, Zusammensetzung 63.
Präzipitinogene Substanz = Präzipitinogen **63**, 64, 66, 110, 134.
Präzipitoid **66.**
Prognose, Wassermannreaktion 121.
Proportionalität, *zwischen den wirksamen Mengen von Antitoxin u. Toxin bzw. anderen Antikörpern u. Antigenen* („*Gesetz der multiplen Proportionen*"), 233, 237, 242.
Protein s. Bakterien-, s. Eiweißstoffe.
Proteolytische Antikörper 278.
Protoplasma von Mikroparasiten, Antigen 213.
Protoplasmaernährung und Seitenketten 32.
Prototoxon **260.**
Protozoen, Infektiosität usw. 194.
—, Parasitismus ohne Krankheit 179.
— - Infektionskrankheiten, Ausgang 210.
— - —, Diagnose durch Komplementbindung 115, 119.
Prüfung, amtliche, von Heilserum 249.
Psychische Störung u. Infektion 201.
Ptomaine **19.**
Ptyalin, Analogie mit Komplement 109.
Pyocyaneustoxin 30, 258.

Quantitative Abänderung von Funktionen, scheinbare Qualitätsänderung 199.
— — der Rezeptoren 208.
— Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement 98.
— —, Antitoxin und Toxin 259.

Rabies s. Hundswut.
Rabizides Serum **214.**
Rachenhöhle u. Diphtheriebazillen 180.
Radikale, anorganische und Rezeptoren 36.
Ratte, Heilversuche mit Trypanosomen 197.
Rauschbrandgift und Antitoxin 259, 262, 272.
Reaktion, tierischer Organismen auf Infektionserreger 176.

Reaktion, allerg. **135**, Anwendung 152—156, Hemmung 155, Einzelformen:
beschleunigte 134, 135, 213. Fieber 203.
lokale 142, 151; der Krankheitsherde, insb. auf Tuberkulin 153, 154, 227.
sofortige 133, 154.
Stichreaktion **154**.
auf Tuberkulin, allgemeine 222, 225.
—, sog. biologische, Anwendung 290; Untersuchung 288.
—, — auf Bakterien 114.
—, — vgl. Agglutination usw.
—, spezifische chemische bei Immunprozessen 289.
Reaktionsgeschwindigkeit von Antigen-Antikörper-Komplementverbindung 85; vgl. Antitoxin-Toxinreaktion.
Reaktionskörper, anaphylaktischer (*der die anaph. Reaktion bedingende spezifische Stoff*) 278, 281.
Reaktivierung, Agglutinin 56.
—, bakteriolyt. Immunserum 75.
—, bakterizid. Immunserum 162, 233.
—, hämolyt. Immunserum 77.
—, Normalserum 82.
—, Opsonin, phagozytoseförd. Immunserum 165.
Reiz, spezifischer, auf Bakterien, Fermentbildung 198.
—, —, Kapselbildung 186.
—, unspezifischer, Anlaß zur Antikörperproduktion 207; Pilokarpin 60.
Rekonvaleszenz und Immunität 199, 200, 204, 209.
Resistenz, Faktoren der Resistenz 7—18, 198, 200, 282.
—, deren Beeinflussung 201.
— gegen Gifte 18.
— gegen Milzbrand 182.
Resistenz von Phagozyten 282.
— von Bakterien, gegen Agglutination 41, 50.
— — — gegen Zellenzyme 188.
Resistenzerhöhung 17, 282.
Resistenzschwankungen, -verminderung u. Folgen 200, 201, 210, 212.
Resorption, Antikörper im Verdauungstraktus 61.
—, Gift durch Schleimhäute 180.
— und Krisis 204.
Revaccination **135**.
Reversibilität, Agglutininbindung 44, 51.
—, Ambozeptor-Komplementbindung 102.
—, Präzipitation 66.
Rezeptoren **32**—36.
—, Abstoßung 34.
—, Neubildung 33, 34.
—, Funktion 83.
—, freie 33; ihre Bildung 271.
—, fixe, sessile 144, 145, 281.
—, identische in verschied. Organismen und Organen 88, 124.
—, Modifikation 197.
— für Aalserum 207.
— von Bakterien 55, 58.
— von Trypanosomen 197.
Rezeptorenmangel 276, 283.
Rezeptorenschwund 36, 197, 281, 282.
— und Gewebsimmunität 207.
Rezidiv s. Rückfall.
Rezidivstämme von Trypanosomen u. ä. 196—197.
Rhinosklerom, Komplementbindungsprobe 115.
Ricin 20, 29, 63, 261.
—, Wirkung 29—30.
Rind, Rauschbrand 272.
—, Serumlieferant 234.
—, Vaccine 213.
Rinderpest 216.
Robin 20.
Roggenpollen und Heufieber 151.
Rohrzucker 127, 128.
—, Schutzferment 128.

Rotz, Rotzbazillen, Komplementbindungsprobe 115.
—, —, Mäuseinfektion 180.
—, —, Überempfindlichkeitsprobe 155.
Rückfall bei Infektionskrankheit 195, 199, 200, 210, 211.
Rückfallfieber (des Menschen), *verursacht durch verschiedene Rassen von Spirochäten, die durch Spinnentiere (Zecken, Läuse) übertragen werden. Auf Versuchstiere verimpfbar und bei Tieren ähnliche Erkrankungen durch Spirochäten, z. B. die Hühnerspirillose*, 194, 195.
—, experim. Tierinfektion 195.
Ruhrbazillen (*Bacterium dysenteriae, verschiedene Rassen und Verwandte*), Infektiosität 180, 189.
Ruhrheilserum 257.

Säfteparasiten 190, 194.
Säugling, Resistenz und Immunität 230—232.
Säure und Erythrozyten 89.
—, Komplementzerlegung 101.
— und Protoplasma 36.
—, Suspensionsflockung 46, 50.
— und Toxin-Antitoxinbindung 97, 270—271.
Säureagglutination von Bakterien 50.
Säurefestigkeit, säurefeste Bakterien 188, 192.
Safranin, agglutin. Wirkung 46.
Salze, Rolle bei Agglutination 45, 48.
—, — — Hämolyse 100.
—, — — Präzipitation 66.
—, — — Suspensionsflockung 40, 48.
Salzlösung, infektionsfördernd 192.
Salzmittelstück 103, 104.
Salzsäure 97, 101, 271.
Saponin, Hämolyse 90.
Saprophyten (*Mikroorganismen, die auf toter organischer Substanz gedeihen*) 182.
Saprophyten, Immunisierung, Infektion mit — 192, 193.
—, Bails „reine Saprophyten" 189, 190, 192.
—, Schleimkapselbildung 187—188.
Sarcina lutea, künstl. Infektiosität 192.
Sarkom (*bösartige Geschwulst von Bindegewebscharakter*), Übertragung 198.
Sauerstoff, Spannung und Bakterienvermehrung 178.
Schaf, Hämolysin für Schafblut beim Kaninchen 87.
Scharlach (Scarlatina), Immunität 212.
—, Serumbehandlung 238.
—, Virus 239.
—, Wassermannprobe 119.
Schildkröte und Tetanotoxin 22, 24.
Schlafkrankheit 195, 210.
Schlangengift, vgl. Kobragift usw.
—, Toxin 20, 30, 279.
—, hämolyt. Wirkung 92 ff.
Schleimhaut, Gewebsimmunität 211.
—, Giftresorption 180.
—, Infektion, Parasitismus 179, 200, 209, 228.
—, Insuffizienz und Schutzwirkung 128, 151, 202.
Schleimhülle, -kapsel von Bakterien und Agglutinabilität 49.
—, Bedeutung für Infektiosität 185—188, 191, 193.
—, Bedingungen 185—188, 191, 193.
Schneckenherz und Strychnin 25.
Schock, anaphylaktischer, vgl. Anaphylaktische Reaktion.
—, Auslösung 138, 139, 147, 148, 151.
—, Erklärung 148.
—, Gefährlichkeit 254.
—, Gerinnungsfähigkeit d. Blutes 148.
— u. Giftwirkung 146.
—, Idiosynkrasie 150, 152.
—, Körpertemperatur 137.
—, Komplementverminderung 148.
—, Präparierung, Sensibilisierung 138, 139.

Schock, Symptome 134, 148; beim Meerschwein 137, 142.
— und Tuberkulinwirkung 153.
Schockauslösende Substanz 140, 141.
Schüttelfrost 201, 204, 205.
Schutzfermente s. Abwehrfermente.
Schutzimpfung s. Impfung.
Schutzkolloide 46.
Schutzmittel gegen Infektion, mechanische 9.
— der infektiösen Mikroparasiten, Aviditätsminderung 197.
— — — gegen Phagozyten 188.
— — — Schleimkapsel 186—188.
Schutzserum vgl. Blutserum, Heilserum, Serum spezif.
—, Gefahren der Impfung 133.
—, Bakterizides 233.
— gegen Cholera und Pest 239.
Schutzstoffe gegen Bakterienagglutination 55.
— gegen Hämolyse 264.
Schwangerschaft, Übertragung von Infektion und Immunität 229—231.
Schwangerschaftsprobe (Abderhalden) 129.
Schweinerotlauf und Schweinepest, Heilserum 239.
Schweineserum, Komplement 103.
Schweineseuche, Immunisierung 183, 215, 216.
Schweiß, Komplementbindung 113, 114.
Schwermetallsalze, Agglutin. Wirkung 46.
Seife und Hämolyse d. Kobragift 96.
— und Wassermannreaktion 118.
Seitenkette 32, 84.
—, Neubildung 33, vgl. folg.
Seitenkettentheorie 32 ff., 83—84, 87—88, 129, 140, 144, 193, 221, 252, 273, 275.
Sekretion, von Enzym der Blutplättchen 173.
— — — — Leukozyten 172.
—, Immunkörper 60, 207, 231—232.
Sensibilisieren, Sensibilisierung zur Anaphylaxie, s. dort, 138, 152.
—, Bakterien, vgl. Bakteriolyse und Opsonierung, als Impfstoff 221.
— von Erythrozyten 83, 107.
— der Nahrungsstoffe 151.
—, organspezifisch 141.
— von Schleimhaut, Haut 151.
—, spontane 152.
Sensibilisierende Substanz bei Anaphylaxie 140, 141.
Sensibilisin, vgl. Substance sensibilatrice, Ambozeptor 80, 279.
Sepsis, Septichämie 180, 181, 200.
—, —, Bakteriotherapie 228.
—, — und Fäulnis 18.
—, —, hämorrhag. s. Hämorrhagische.
—, —, Serumbehandlung 238.
Septichämieerreger, künstl. Züchtung 192, 214.
Seröse Häute (*aus dem mittleren Keimblatt entwickelte Auskleidung der Körperhöhlen: Peritonealhöhlen, Pleurahöhlen usw.*), Antikörperbildung 207.
Serum, vgl. Blutserum.
—, spezifisches, zu Impfung usw., agglutinierendes 38 ff.
—, antiendotoxisches 237.
—, antiinfektiöses 232.
—, antitoxisches 233.
—, bakteriolytisches 235, 238.
—, bakterizides 233, 234, 236.
—, multipartiales 235.
—, opsonisches 157, 161—163.
—, polyvalentes 234.
Serumalbumin bei Wassermannprobe 119.
Serumansammlung infolge allerg. Reaktion 227.
—, Schutzmittel 232.
Serumbehandlung vgl. Heilserum.
— mit Normalserum 238.
Serumeiweiß und Anaphylatoxin 146.
—, Spezifität 141.
Serumkrankheit 70, 132—135.
— und Idiosynkrasie 150, 152.

Serumkrankheit, Symptome 133.
Serumstoffe, leukotaktische 173.
—, Menge und Ersatz 192, 227.
— und Milzbrand 187.
—, phagozytosefördernde 166, 205.
Simultanimpfung **216**.
Skorpion, Gift 92.
Skrofulose, *meist schleichende tuberkulöse Infektion*, s. Tuberkulose usf.
Smegmabazillen (*Smegma = Sekret der Vorhaut*) 193.
Solanin 91.
Sol (*Kolloidstoff in feinster Verteilung im Lösungsmittel, gleichsam gelöst*), Präzipitable Substanz und Präzipitin 62.
Spaltprodukte s. Abbauprodukte, Eiweißderivate.
Speichel, Virusgehalt bei Tollwut 213.
Speicherung von Antitoxin 207.
— — Gift, Toxin 202, 208.
Spermatozoen, Antikörperwirkung 123.
Spezifische Behandlung bei Idiosynkrasie 152.
— Heilmittel 232; vgl. Heilserum, Bakteriotherapie.
Spezifität vgl. Organspezifität, Reaktion.
— der Agglutination 40, 44, 45, 52.
— — Anaphylaxie 132.
— — anaphyl. Versuche 141.
— — Antianaphylaxie 144—145.
— — Antifermente 273.
— — Antitoxinwirkung 246, 259, 263, 269—271.
— — Immunkörper 80.
— — Leukine 172.
— — Präzipitation 62, 65, 67, 68.
— — Schutzfermente 129.
— — Virulenz 177.
— — Zytotoxine 123.
Spinnen, Gift 92.
Spirillozide Arzneistoffe **196**.
Spirochäten, *Gruppe von großenteils parasitischen Mikroorganismen, deren Abgrenzung und systematische Stellung, ob bei den Bakterien oder den Flagellaten, noch strittig*, Infektion und Beziehung zum Wirt 194—195.
Spirochaete pallida Schaudinn, *Erreger der Syphilis*, Infektion und ihre Folgen 195, 211.
— — —, Luetin 156.
— — —, Antigen bei Wassermannprobe 116—120.
Sproßpilze, Infektiosität 194.
Stalagmometer 289.
Staphylokokken, Hämolysin 91.
—, Impfbehandlung, Vaccin 229.
—, Infektion 92, 201, 226, 227.
—, Intrazell. Vegetation 176, 188.
—, Leukozytengift 184.
—, Opsonierung, Phagozytose 163, 169, 226, 227.
Staphyloleukozidin **184**.
Staphylolysin **91**.
Starrkrampf, infektiöser s. Tetanus.
Stauung, Heilwirkung 226.
—, Leukingehalt des Ödems 172.
Stichreaktion **154**, 156.
Stimulantien **166**, 279, 281, 282.
Stimulin **157**—158, 166, 278, 282.
Stimulintheorie 157—162, 166.
Stoffwechsel und Antikörper 207.
Stoffwechselprodukte von Bakterien, Antigen 217.
—, infektionsfördernde 183.
— von Mikroparasiten 179, 202, 204.
Streptokokken, Abtötung durch Leukozyten 170.
—, Giftstoffe für Leukozyten 184.
—, Hämolysin 91.
—, Immunserum 132, 157, 161.
—, Infektionswege 201.
—, Infektiosität 181.
— und Phagozytose 163, 169.
Stroma s. Erythrozytenschatten.
Stromasubstanz, lipoide 89.
Strychnin, Entgiftung im Schneckenherz 25.
Sublimat und Isozytotoxin 124.

Substance sensibilatrice vgl. Ambozeptor, **80**, 86, 87, 279.
Substanz, agglutinable 43, 53—58, 279.
—, präzipitable 63, 66, 110, 134, 279.
—, sensibilisierende, s. o.
Summation der Giftwirkung s. Giftwirkung.
— antiinfektiöser Faktoren 238.
Suspension 46.
Symbiose, *im strengen Sinne ein enges Wechselverhältnis zwischen zwei Lebewesen verschiedener Art, das beiden notwendig oder nützlich ist; im weiteren Sinne auch eine Form des Parasitismus, bei der weder Wirt noch Parasit merklich geschädigt werden,* nach Infektion 195; 210.
— mit Trypanosomen 195 und überhaupt 210.
Synzytialzotten 126.
Syphilis vgl. Spirochaete pallida.
—, Antigen und Antikörper 117, 120, 121.
—, erbliche Übertragung 230.
—, Immunität 117, 210.
—, Kolloidfällung 118.
—, Kutanreaktion 156.
—, latente 117.
—, Präzipitationsprobe 71, 118.
—, Wassermannsche Probe 116—122, 156.

Talgdrüsen, Infektionspforte 201.
Temperatur, Einfluß, Modifikation d. Vorganges, auf:
Agglutination 45.
Agglutinierbarkeit von Bakterien 49.
Hämolyse 79.
Opsonierung u. Phagozytose 165.
—, Einfluß, Zerstörung durch Erhitzen, auf:
Agglutinin 43, 54—55.
Agglutinogen 58.
Antiphagin-Virulin 185.
Temperatur, Einfluß, Zerstörung durch Erhitzen, auf:
Komplement, frisches Normal-Immunserum s. Inaktivieren.
Leukozyten 166.
Leukozytenextrakt 171.
Opsonin 163—164.
opson. Immunserum 164.
Präzipitin 62—63, 66.
— des Körpers, anaphyl. Schock 137.
— — —, Anaphylatoxinvergiftung 149.
— — —, Einfluß auf Phagozytose 206.
— — —, Schutz vor Bakterien 177, 178, 280.
Testgiftlösung **249**.
Testserum 244, **249**.
Tetanoantitoxin 132, 256, 257.
Tetanolysin **91**, 264, 267.
Tetanospasmin **91**, 268.
Tetanotoxin vgl. vorst., **2**.
—, Avidität 255, 257.
—, Bindung, Speicherung 22 ff.
—, Immunisierung 27.
— und Nervensubstanz 23, 256.
—, Nutzen f. Tetanusbaz. 178, 189.
—, Überempfindlichkeit 130.
—, Verhalten verschiedener Tierarten 22—25.
—, Wirksamwerden 202.
—, Zusammensetzung 91.
Tetanus, infektiöser, *Wundstarrkrampf, hervorgerufen durch das Toxin des Bacillus tetani Nicolaier,* 2, 178, 255.
—, spezif. Behandlung 255—256.
—, Prophylaxe 257.
Tetanusbazillen 2, 178.
—, Infektiosität 178, 257.
—, Nekroparasit 189.
Tetanusheilserum s. Tetanoantitoxin.
Tetanussporen 257.
Theobald Smithsche Phänomen **137**.
Thermolabile Serumbestandteile vgl. Alexin, Komplement, Opsonin.

Thermolabile Serumbestandteile, Vergleich mit Thermolabilem Ferment 290.
Thermostabile Serumbestandteile s. Agglutinin, Ambozeptor, Bakteriotropin, Präzipitin u. a.
Thimotheegrasbazillen 193.
Thrombose, *Verschluß von Gefäßen infolge Blutgerinnung*, bei Giftwirkung 147.
— bei Immunisierung 125.
Tierarten, Unterschiede d. Empfänglichkeit f. Infektion 6, 182.
—, — im Phagozytoseversuch 165.
Tierkrankheiten, infektiöse, spezif. Behandlung 215, 259.
Tierischer Zustand von Bakterien 185, **190**, 191.
Tierpassagen **5**.
Tierversuche, Erprobung der Heilsera 233.
—, Exaktheit 287.
Toluol zur Konservierung 236.
Toxalbumine **19**, 181.
Toxin **19**—25, 35, 37, 185, 240 ff., 279.
—, Abbau 276.
—, Absättigung 30, 242, 259, 270.
—, Abschwächung 27, 130, 243, 272.
—, Altern 243, 269.
— und Anaphylaxie gegen Serum 136, 138.
—, Avidität 22, 29, 246, 255, 260.
—, Bau 32, 34, 81, 82, 260, 266 ff.
—, Bindung 259 ff., vgl. Avidität.
—, Diffusion, Filtration 31, 269.
—, Fermentanalogie 273—275.
—, Hämolyse 89, vgl. tierische T., Tetanolysin.
—, Immunisierung 27, 33, 130, 222, 272; örtliche 207, vgl. Abschwächung.
—, Inkubation 23.
—, Konservierung 236, 243.
—, Krankheitserzeugung 202.
—, Maßmethoden 240—243, 250.
—, Neutralisieren s. Abschwächung.
—, Speicherung 22—25, 33.
Toxin, Überempfindlichkeit 137, 272.
—, Verdauung 24, 177, 258.
—, Wirkung 23.
—, Zerstörung durch Hitze 20, 30.
—, einzelne Arten:
Bac. botulinus 98, 177.
Diphtheriebazillen 178.
Tetanusbazillen 178.
der Ruhrbakterien 257.
—, pflanzliche 20, 29, 63, 231, 261.
—, tierische 20—21, 30, 76, 92 ff., 208, 279.
Toxin-Antitoxingemisch, abgesättigtes 255, 271.
— — —, Giftwirkung (Limes-werte) 242—244.
— — —, immunis. Wirkung 222, 271.
Toxin-Antitoxinverbindung, Affinität 33, 246, 255, 260.
— — —, Dissoziation u. ä. 97—98, 252, 259, 262, 265, 266, 270.
— — —, quantitat. Verhältnis 259, 270.
— — —, Zerlegung 31, 97, 252, 265, 266.
Toxoid **34**, 82, 260, 266, 279.
Toxon **246**, 260, 262, 279.
Toxonzone **268**.
Toxophore Gruppe **34**, 247, 281, 282.
— Wirkungslosigkeit 208.
Transfusion von Blut, Folgen 125, 331.
Transsudat, Transsudation **9**.
Tropin vgl. Bakteriotropin 278, 282.
Trypanosomen, Giftfestigkeit **196**, 197.
—, Rezeptoren 36, 208.
—, Infektionserregung 194, 195.
—, Krankheitsverlauf u. Immunität 121, 195—197, 210.
—, Wassermannproben 119.
Trypanotropin **195**.
Trypanozide Substanz **195**.
— Arzneistoffe **196**.
Tryptisches Ferment, Leukozyten 172.
— Schutzferment 128.

Tuberkelbazillen vgl. Tuberkulin.
—, Antigen 116, 151, 225.
—, Extrakte 153.
—, Gewebsparasiten 189.
—, Infektiosität 180—181, 222.
—, Intrazell. Vegetation 176.
—, Kaltblüter- 224.
—, Leibessubstanz 153, 224, 226.
— u. Phagozyten 174.
—, Phagozytoseversuch 169.
—, Säurefestigkeit 188.
—, Schutzmittel 188.
—, sensibilisierte 224.
—, verwandte säurefeste Bakt. 190, 193.
Tuberkelbazillenemulsion 224, 225.
Tuberkelknötchen durch tote Bazillen 223.
Tuberkulin, Arten, Bereitung, Anwendung, Wirkung 151—155, 222—225.
—, Nachweis in Organen 116, 151.
—, Wesen der Wirkung 213—224.
Tuberkulöse Meerschweinchen, Tuberkulinreakt. 222.
Tuberkulose, Heilfaktoren 226.
—, Kalblüter- 224.
—, Komplementbindung 116.
—, Nachinfektion 222.
—, Spontanheilung 223.
—, Tuberkulinproben 153—155.
—, Einzelformen:
Chirurg. 227.
Bindehaut u. lokale Tuberkulinreaktion 154.
Gelenk- 225.
Haut- 225.
Knochen- 225.
Lungenerkrankung 225.
Typhus abdominalis, (*Unterleibstyphus, erregt durch Bact. typhosum*). Agglutinationsprobe 39—41.
— —, Agglutininproduktion 168, 203.
— —, Ausbruch 201.
— —, Ausgang 209.
— —, Bakteriotropin 168.
— —, Bindehautprobe 155.
Typhus abdominalis, Inkubationszeit 200.
— —, Phagozytose 168.
— —, Schutzimpfung 218—220.
— —, Spezif. Heilseren 232, 237.
Typhusagglutinin 43—44.
—, im Nährboden 49.
Typhusantikörper, -antiserum vgl. T. abdom. und Typhusbakterien.
— der Meiostagminreaktion 288—289.
Typhusbakterien, Agglutinationsprobe 39—41.
—, Bakteriolyse 73.
—, Eignung zu verschiedenen Beobachtungen 168.
—, Endotoxin 237.
—, Extraktproben 155, 289.
—, Fadenreaktion 49.
— im Kaninchenversuch 206.
—, Komplementbindung 115.
— u. Leukozyten 184.
—, Nachweis in Trinkwasser 115.
—, Weiterwuchern im Genesenden 209, 211.
Typhusimmunisierung 218—220, 232, 237.
—, Phagozytose dabei 168.

Überempfindlichkeit vgl. Anaphylaxie 129—136, 185, 138.
—, Diagnost. Verwertung 135.
— im Krankheitsverlauf 181.
—, spontane 152, 254.
— gegen Arzneimittel u. Nahrungsstoffe 150—152.
— — Blut und Serum 125.
— — Gift 131.
— — Krankheitserreger 135.
— — Toxin 131.
Überempfindlichkeitsproben 154.
Überpflanzung von Organen u. Immunität 276.
Überproduktion s. Hyperproduktion.
Übertragung der Immunität vgl. Immunität, passive.
— vom Vater 231.

Übertragung von Infektionskeimen durch Insekten 210.
— — — — Plazenta 231.
Unempfindlichkeit gegen Gift 2, 18.
—, vgl. Immunität, antitoxische, Giftfestigkeit.
Unterleibstyphus s. Typhus abdom.
Urin, Antikörpergehalt 60.
Uterus, Intrauterine Übertragung von Immunität u. Infektion 230.

Vaccin 227.
— I, (Milzbrand) **215.**
— II, (Milzbrand) **215**, 216.
Vaccination **213.**
Vaccine (= *Kuhpockenlymphe*) **213**, 227.
Variabilität v. Bakterien 176—185, 191—198.
—, Morphologische 191.
—, Infektiosität 191.
—, Fluktuierende Variation 191.
—, sprungweise (Mutation) 191, 198.
Variolation **212.**
Vasodilatin 145.
Verbrennung s. Hautverbrennung.
Verdauung, intrazelluläre, v. Bakterien s. Intrazelluläre V.
—, parenterale s. Parententerale V.
—, Ziel u. Bedeutung d. Verd. 127.
Verdauungskanal, -tractus u. Antikörper 61.
—, Insuffizienz u. Idiosynkrasie 150.
—, Parasitismus 179.
— u. Toxin 24, 177, 258.
Vererbung bei Bakterien 191.
—, Giftfestigkeit bei Trypanosomen 196.
— der erworbenen Immunität 231.
Verfestigung der Toxin-Antitoxinbindung 269.
Vergiftung durch Auflösung v. Bakterien 235.
— — nichtinfektiöse Bakt. 177, 181.
— — körperfremdes Eiweiß 150.
Verklumpung *von Protozoen: vermutlich analog Agglutination von Bakterien.*
Verklumpung, Spirochäten 194.
Verteidigungsmittel d. Metazoen gegen Infektion 279.
—, Lahmlegung d. Bakterienstoffe 183.
Vibrionen, Vibriolysin vgl. Cholera 91.
— d. Choleragruppe, Wirkung auf Leukozyten 184.
Virulentmachen von saprophytischen Bakterien 192—193.
Virulenz **4**, **7**, **178**, 176—190, 200.
—, Grade, Stufen 180—181, 183.
— bei Impfung 213, 221.
— und Kapselbildung 187.
— im Krankheitsverlauf 181.
— und Phagozytose 162, 163.
—, Spezifität 177.
— von Milzbrandbazillen 186—187.
— von Pneumokokken, Ursachen 184.
Virulenzsteigerung 5, 187, 192—193, 200, 214.
Virulenzverminderung 5, 181, 213.
Virulin **185**, 279.
Virus fixe **214.**
Vollparasiten, Bail, 189, **190**, 194.

Wanderzellen 280.
Wassermannsche Probe 117—122.
— —, therapeutische Bedeutung **122.**
— —, Wesen 119, 289.
Wasserstoffionen, Flockung von Bakterien 50.
Wasseruntersuchung d. Komplementbindungsversuch 115.
Wechselwirkungen zw. Wirt und Parasiten 191—193.
Wertbestimmung der Heilsera 240 ff.
Widalsche Probe **89.**
Widerstandsfähigkeit von Bakterien s. d.
—, Tierarten g. Milzbrandinfektion 6.
— gegen Neuinfektion 211.
Wiedererkrankung s. Disposition, erhöhte.
Wiederkäuer, Blutkörperchen und Kobragift 93.
—, Konglutinin des Blutserums 56.

Wirbeltiere, Substanz der Kristallinse 65.
Wirt, Wirtsorganismus und Mikroparasiten 180—181, 191, 200.
Wirtswechsel, *Entwickelung der Parasiten abwechselnd in den Leibern von zwei verschiedenen Tierarten*, bei Protozoen 194.
Wirtszellen und Mikroparasiten 194.
Wochenbett, Schutzfermente 129.
Wrightsche Impfbehandlung vgl. Bakteriotherapie 226—229.
Wundinfektion 9.
—, Erreger 201.
Wundstarrkrampf s. Tetanus.
Wurmkrankheiten, Diagnose durch Komplementbindung 116.
Wurstvergiftung = *Botulismus* 177, 258.
Wutkrankheit s. Hundswut.
Wutschutzimpfung 213—214.

Zecken (*blutsaugende Spinnentiere*), Spirochätenüberträger 194.
Zeitlicher Verlauf der Wirkung von bakterizidem Komplement 171, und von Endolysin 171.
Zellen s. a. Körperzellen.
—, Antigen 37.
—, anaphylakt. Antigen 139, 149.
—, Avidität zu Nährstoffen 280, 283.
—, Phagozytose 174.
Zellen, Produzenten v. Immunstoffen und Komplement 206.
Zellderivate, Antigen 278.
Zellenzyme vgl. Intrazelluläre Verdauung.
— und Bakterien 188.
Zellnährstoffe 36.
Zellparasiten vgl. Parasiten 188, 212.
Zellrezeptoren 36.
Zellschädigung durch Bakterien 205.
—, spezif. 188, 205.
Zentralnervensystem bei Lyssa, Impfstoff 214.
Zerfall *von Protozoen, vermutlich analog der Bakteriolyse* 194.
Ziege, Produktion von Präzipitin 69.
—, — — Heilserum 234.
Zimtsaures Natrium u. Antikörperproduktion 60.
Zuckerarten, Schutzferment 127, 128.
Zustandsspezifität von Eiweißkörpern 142.
Zwischenkörper s. Ambozeptor 81.
Zwischenstufen, giftige, und Anaphylatoxinbild., parenterale Verd. 128, 147.
Zytase 15, 76.
Zytolyse 126, 279.
Zytolytisches Immunserum 126, 128.
Zytotoxine 123—127.
—, komplexer Bau 123.
—, Spezifität 123, 124.